

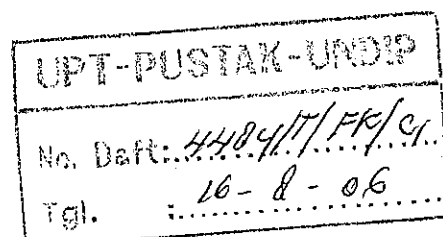
**KADAR FRAKSI LEMAK DARAH PADA KEHAMILAN
DENGAN PREEKLAMPSIA**

SEMINAR HASIL PENELITIAN TESIS



**Widiyanto
G3D000053**

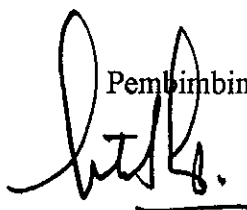
**Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang
2005**



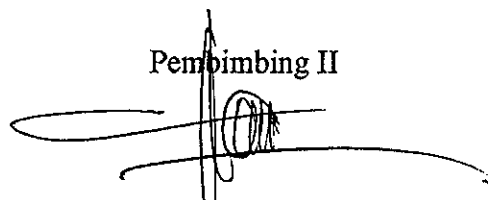
HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Kadar fraksi lemak darah pada kehamilan dengan
Preeklampsia
Ruang Lingkup : Obstetri dan Ginekologi
Pelaksana Penelitian : dr. Widiyanto
NIP : 140 350 845
Pembimbing : dr. Bantuk Hadijanto, SpOG(K)
dr. Syarif Thaufik Hidayat, SpOG

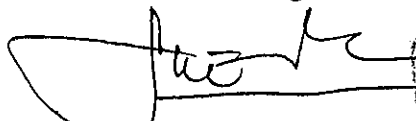
November 2005

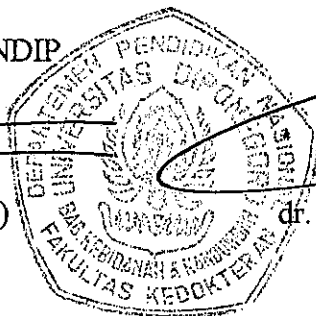
Pembimbing I


dr. Bantuk Hadijanto, SpOG(K)
NIP. 140 067 550


Pembimbing II

dr. Syarif Thaufik Hidayat, SpOG
NIP. 140 255 451

Ketua Bagian
Obstetri Ginekologi FK UNDIP


dr. Suharsono, SpOG(K)
NIP. 130 354 875



Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri Ginekologi FK UNDIP


dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)
NIP. 140 067 785

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penelitian tesis dengan judul “Kadar fraksi lemak darah pada kehamilan dengan preeklampsia”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Suharsono, SpOG(K) selaku Ketua Bagian / SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/RS Dr. Kariadi yang telah membimbing dalam penyelesaian tesis ini.
2. dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri Ginekologi FK Undip/RS Dr. Kariadi yang telah membimbing dalam penyelesaian tesis ini.
3. dr. Bantuk Hadijanto, SpOG(K) dan dr. Syarif Thaufik Hidayat, SpOG selaku pembimbing yang telah dengan sabar dan tekun membimbing kami dalam penyelesaian tesis ini.
4. Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K) dan dr. Hardian yang telah membimbing kami dalam metodologi penelitian ini.
5. Seluruh Guru Besar dan Staf pengajar di Bagian / SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/ RS Dr Kariadi yang telah dengan sabar mendidik kami.

6. Istri tercinta Adriani Ratnawati, SE, anak kami tersayang Eka Ananta Nur Annisa serta seluruh keluarga yang telah memberikan motivasi dan dorongan kepada kami.
 7. Segenap sejawat residen, bidan, perawat, karyawan karyawan RS Dr Kariadi atas kerjasamanya selama ini.
 8. Seluruh pasien yang telah bersedia sebagai subyek dalam penelitian kami.
- Tulisan yang kami buat ini jauh dari sempurna, karenanya sumbangan saran dan kritik dibutuhkan untuk perbaikan di masa datang.

Semarang, November 2005

Widiyanto

ABSTRAK

Tujuan : Meneliti kadar fraksi lemak darah pada kehamilan dengan preeklampsia dibanding kehamilan normotensi.

Bahan dan cara : Metode penelitian adalah studi potong lintang (*cross sectional study*), pada 62 pasien dengan 31 preeklampsia berat dan 31 hamil normotensi yang memenuhi kriteria inklusi di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, Sub Bagian Fetomaternal, pada Januari sampai Juli 2005. Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji *t test*, *Chi Square*, *Mann-Whitney*, *korelasi pearson* dan *korelasi spearman* selanjutnya dianalisa dengan SPSS for Window versi 11,5 untuk menentukan hubungan antara kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia berat.

Hasil : Didapatkan hasil yang berbeda kadar kolesterol total preeklampsia berat ($257,5(59,17)\text{mg/dL}$) dengan hamil normotensi ($224,0(40,83)\text{mg/dL}$), $P=0,02$, cenderung berbeda kadar trigliserida preeklampsia berat ($284,1(120,99)\text{mg/dL}$) dan hamil normotensi ($261,2(88,13)\text{mg/dL}$), $p=0,8$, cenderung berbeda kadar LDL preeklampsia berat ($168,6(40,86)\text{mg/dL}$) dan hamil normotensi ($151,9(28,03)\text{mg/dL}$), $p=0,07$, berbeda kadar HDL preeklampsia berat ($41,3(10,00)\text{mg/dL}$) dengan hamil normotensi ($52,4(10,75)\text{mg/dL}$), $P=0,001$.

Simpulan : Kadar kolesterol darah ibu hamil dengan preeklampsia lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil normotensi. Kadar trigliserida darah ibu hamil dengan preeklampsia berbeda tidak bermakna dengan ibu hamil normotensi. Kadar LDL darah ibu hamil dengan preeklampsia berbeda tidak bermakna dengan ibu hamil normotensi. Kadar HDL darah ibu hamil normotensi lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil dengan preeklampsia. Dijumpai korelasi negatif antara kadar HDL darah dengan tekanan sistolik dan diastolik.

Kata kunci : Pre-eklampsia, eklampsia, kolesterol, trigliserida, LDL, HDL.

ABSTRACT

Objective: To investigate blood lipid fraction level in pregnancy with preeclampsia compared to normotensive pregnancy.

Materials and method: The study design was cross-sectional, with a sample size of 62 patients. Of these, 31 had severe preeclampsia and 31 with normotensive pregnancy who met the inclusion criteria in Fetomaternal Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine – Diponegoro University / Dr. Kariadi General Hospital Semarang, from January to July 2005. Data was statistically analyzed using t test, Chi-Square test, Mann-Whitney test, Pearson correlation and Spearman correlation, whenever appropriate. Statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 11.5 to determine the relationship between blood lipid fraction level in severe preeclampsia and normotensive pregnancy.

Results: There were differences in total cholesterol levels between severe preeclampsia (257.5(59.17) mg/dL) and normotensive pregnancy (224.0(40.83) mg/dL) with $P = 0.02$; in triglyceride levels between severe preeclampsia (284.1(120.99) mg/dL) and normotensive pregnancy (261.2(88.13) mg/dL) with $P = 0.8$; in LDL levels between severe preeclampsia (168.6(40.86) mg/dL) and normotensive pregnancy (151.9(28.03) mg/dL) with $P = 0.07$; and in HDL levels between severe preeclampsia (41.3(10.00) mg/dL) and normotensive pregnancy (52.4(10.75) mg/dL) with $P = 0.001$.

Conclusion: The cholesterol level of pregnant women with preeclampsia was significantly higher than women with normotensive pregnancy. The triglyceride level of pregnant women with preeclampsia was not significantly different compared to women with normotensive pregnancy. The blood LDL level of women with normotensive pregnancy was significantly higher than pregnant women with preeclampsia. A negative correlation between blood HDL level with systolic and diastolic blood pressure was found.

Key words: preeclampsia, eclampsia, cholesterol, triglyceride, LDL, HDL

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Daftar isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang penelitian	1
1.2 Permasalahan penelitian	3
1.3 Keaslian penelitian	3
1.4 Tujuan penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Definisi	6
2.2 Faktor predisposisi Preeklampsia	7
2.3 Etiologi dan patogenesis preeklampsia	8
2.3.1 Iskemik plasenta	8
2.3.2 Faktor genetika	9
2.3.3 Koagulasi intravaskuler	10
2.3.4 Faktor imunologi	10
2.3.5 Sistem renin - angiotensin – aldosteron (SRAA)	12
2.3.6 Disfungsi endotel	12
2.4 Metabolisme lemak	15
2.5 Perubahan profil lemak pada kehamilan normal dan preeklampsia ...	21
2.6 Patofisiologi	26

2.7 Kerangka teori	27
2.8 Kerangka konsep	27
BAB 3 HIPOTESIS	29
BAB 4 CARA PENELITIAN	30
4.1 Rancangan penelitian	30
4.2 Tempat penelitian	30
4.3 Waktu penelitian	30
4.4 Subyek penelitian	30
4.5 Syarat penerimaan sampel	30
4.6 Syarat penolakan sampel	31
4.7 Besar sampel	31
4.6 Metode pengambilan sampel	33
4.7 Variabel penelitian	34
4.8 Analisis data	34
4.9 Proses penelitian	35
4.10 Batasan operasional	35
4.11 Etika penelitian	36
4.12 Alur penelitian	37
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Hasil Penelitian	38
4.1.1 Umur ibu	38
4.1.2 Pendidikan dan pekerjaan ibu	38
4.1.3 Umur kehamilan	39
4.1.4 Gravida, paritas, abortus	40
4.1.5 Tekanan darah preeklampsia dan normotensi	41
4.1.6 Kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia dan normotensi	42
4.2 Pembahasan	48
BAB 5 SIMPULAN	52

DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN :	
Lampiran 1. Persetujuan mengikuti penelitian	57
Lampiran 2. Data peserta penelitian	58
Lampiran 3. Proses penelitian	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Macam lipoprotein	16
Tabel 2.	Karakteristik ibu hamil dengan preeklampsia berat dan ibu hamil normotensi.....	39
Tabel 3.	Karakteristik kehamilan ibu dengan preeklampsia berat dan ibu hamil normotensi	41
Tabel 4.	Profil lemak darah ibu hamil dengan preeklampsia berat dan ibu hamil normotensi	42
Tabel 5.	Koefisien korelasi antara kadar lemak darah dengan tekanan darah	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peristiwa metabolik yang dialami kilomikron.	16
Gambar 2.	Peristiwa metabolik VLDL dan proses produksi LDL	18
Gambar 3.	Perbandingan kadar kolesterol darah ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat	43
Gambar 4.	Perbandingan kadar trigliserida darah ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat	44
Gambar 5.	Perbandingan kadar LDL darah ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat.....	44
Gambar 6.	Perbandingan kadar HDL darah ibu hamil normotensi dan preeklampsia berat	45
Gambar 7.	Diagram sebar hubungan antara kadar HDL darah dengan tekanan sistolik	46
Gambar 8.	Diagram sebar hubungan antara kadar HDL darah dengan tekanan diastolik	47

BAB 1.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang penelitian

Preeklampsia dan eklampsia masih merupakan masalah dalam pelayanan obstetri di Indonesia dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin disamping perdarahan dan infeksi ^{1,2}. Preeklampsia terjadi sekitar 3-10 % dari seluruh kehamilan, dengan angka yang bervariasi pada masing-masing negara. Di negara yang sedang berkembang seperti Indonesia angka kejadian preeklampsia sekitar 7-10 % dari seluruh kehamilan. Pada penelitian di RS Dr. Kariadi Semarang tahun 1993 didapatkan angka kejadian preeklampsia 2,45 % dan eklampsia 0,91 % ³. Pada tahun 1996 di RS Dr. Kariadi Semarang preeklampsia dan eklampsia masih merupakan penyebab utama kematian maternal (40%), diikuti infeksi (26,6%) dan perdarahan (24,4%) ⁴. Sedangkan pada tahun 1999-2000, preeklampsia dan eklampsia juga penyebab utama kematian maternal (52,9%), diikuti perdarahan (26,5%) dan infeksi (14,7%) ⁵. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian preeklampsia meningkat dari tahun ke tahun.

Penyebab preeklampsia sampai saat ini belum diketahui secara pasti sehingga penyakit ini oleh Zweifel (1916) disebut "*the disease of theories*"¹. Oleh karena itu berbagai penelitian terus dilakukan untuk mengetahui patogenesis preeklampsia, dengan hasil berbagai temuan baru yang terungkap. Hipotesis yang saat ini tengah berkembang pesat adalah teori mengenai disfungsi sel endotel

maternal sebagai kunci kejadian yang berakibat pada manifestasi klinis preeklampsia. Temuan ini banyak didukung oleh berbagai temuan morfologis dan penilaian biokimia endotel. Terganggunya fungsi sel endotel dapat mengaktifkan kaskade pembekuan, meningkatkan reaktifitas vaskuler dan menyebabkan hilangnya integritas vaskuler^{1,6}.

Gangguan berbagai sistem organ yang terjadi akibat preeklampsia merupakan hal yang sulit untuk dijelaskan secara memuaskan, walaupun hal ini hilang setelah melahirkan. Berbagai penelitian secara intensif telah dilakukan untuk menjelaskan tentang kejadian ini, namun belum ada alat diagnostik yang spesifik. Perubahan dan kerusakan sel endotel sampai saat ini dianggap memegang peranan penting terhadap gangguan sistem organ, sehingga mengakibatkan gangguan perfusi plasenta⁷.

Lemak merupakan molekul organik yang penting bagi pertumbuhan biologik manusia dan akan mengalami perubahan metabolik bila tubuh mengalami perubahan seperti pada kehamilan. Banyak laporan penelitian yang menjelaskan ternyata pada serum wanita hamil mempunyai kadar lemak lebih tinggi dari semua fraksi lemak dan disebut hiperlipidemia⁸.

Diantara wanita hamil tersebut yang menjadi preeklampsia berat ternyata didapatkan perubahan metabolisme lipid yang berlebihan, yang ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida serum yang lebih tinggi dibanding dengan kehamilan normotensi^{8,9}.

Pada penelitian terdahulu didapatkan peningkatan aktifitas lipolisis, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida serum pada penderita

preeklampsia¹⁰. Penelitian di Surabaya mendapatkan kadar kolesterol total lebih rendah sedangkan kadar trigliserida lebih tinggi secara bermakna pada preeklampsia dibandingkan kehamilan normotensi. Didapatkan juga peningkatan kadar trigliserida total sebesar 68,88% dan kadar kolesterol total sebesar 13,18%, serta kadar kolesterol LDL 11,9% pada preeklampsia dibandingkan dengan wanita tidak hamil¹¹.

Peningkatan kadar lipoprotein pada preeklampsia berat 5 sampai 10 kali lipat dibandingkan kehamilan normal. Kadar lipoprotein yang tinggi pada preeklampsia berat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah antara lain arteri spiralis sehingga menyebabkan gangguan transportasi oksigen dan nutrisi ke janin¹².

Dari uraian diatas menarik untuk diteliti apakah peningkatan kadar lipid serum pada wanita hamil merupakan faktor resiko untuk terjadinya preeklampsia.

1.2 Permasalahan penelitian

Bagaimana kadar fraksi lemak darah pada wanita hamil dengan preeklampsia ?

1.3 Keaslian penelitian

Hingga saat ini banyak penelitian tentang kadar fraksi lemak darah pada wanita hamil dengan preeklampsia, di RS Dr. Kariadi Semarang belum pernah dilakukan.

- Di Surabaya (1996) diteliti tentang kadar serum lemak pada penderita preeklampsia berat dengan jumlah pasien 34 orang dengan metode potong lintang (*cross sectional study*), didapatkan kadar trigliserida lebih tinggi

dibanding hamil normal, sedangkan kadar Kolesterol, LDL dan HDL lebih rendah¹¹.

- Di Yogyakarta (2003) telah dilakukan penelitian tentang perbandingan kadar lipid serum pada kehamilan dengan preeklampsia berat dan normotensi pada 33 pasien dengan metode potong lintang (*cross sectional study*) didapatkan kadar trigliserida, kolesterol dan LDL lebih tinggi dibanding kehamilan normotensi sedangkan HDL lebih rendah¹³.
- Di Palembang (1997) telah diteliti tentang perbandingan profil lemak antara kehamilan preeklampsia dan kehamilan normotensif dengan 45 pasien dengan metode potong lintang (*cross sectional study*), didapatkan hasil kadar kolesterol, Trigliserida dan LDL lebih tinggi pada preeklampsia dibanding normotensi, sedangkan HDL lebih rendah¹⁴.
- Di Khoci, Jepang (2000) telah dilakukan penelitian tentang partikel lipoprotein pada preeklampsia pada 12 pasien preeklampsia dengan metode potong lintang (*cross sectional study*), didapatkan hasil trigliserida dan LDL lebih tinggi dibanding kehamilan normotensi sedangkan HDL berbeda tidak bermakna¹⁵.

1.4 Tujuan penelitian

Meneliti kadar fraksi lemak darah pada kehamilan dengan preeklampsia dibanding kehamilan normotensi.

1.5 Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang kadar fraksi lemak darah pada kehamilan dengan preeklampsia sehingga dapat memberikan sumbangan informasi untuk mengungkap patogenesis terjadinya preeklampsia. Dapat digunakan sebagai referensi atau bahan pertimbangan bagi peneliti lain.

BAB 2.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu dan masa nifas. Klasifikasi gangguan hipertensif pada kehamilan yang direkomendasikan oleh *National Institutes of Health (NIH) Working Group on Blood Pressure in Pregnancy* menyatakan kriteria diagnosis preeklampsia adalah keadaan hipertensi dalam kehamilan yang didiagnosis setelah umur kehamilan 20 minggu dan disertai proteinuria. Pada preeklampsia proteinuria merupakan tanda yang sangat penting^{1,16,17}.

Disebut hipertensi bila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg^{1,12}.

Disebut dengan proteinuria bila terdapat protein dalam urine dengan kadar ≥ 300 mg dalam 24 jam, atau ≥ 1 gram/liter dalam 2 kali pengambilan urine selang 6 jam secara acak atau dengan pemeriksaan kualitatif 1+ pada pengambilan urine acak.

Edema sekarang tidak lagi menjadi tanda yang sah untuk menegaskan diagnosis preeklampsia, oleh karena edema biasa dijumpai pada wanita hamil. Sepertiga wanita hamil timbul edema pada usia kehamilan 38 minggu dan tidak ada korelasi statistik antara edema dan hipertensi^{1,16,17}.

Superimposed preeklampsia adalah preeklampsia yang terjadi pada wanita yang menderita penyakit hipertensi vaskuler kronis atau penyakit ginjal.

Hipertensi kronis adalah hipertensi yang menetap dengan penyebab apapun dan sudah diderita sebelum kehamilan 20 minggu atau hipertensi yang menetap selama 12 minggu postpartum.

Preeklampsia dibagi menjadi preeklampsia berat dan preeklampsia ringan. Diagnosis preeklampsia berat ditegakkan apabila pada kasus preeklampsia didapatkan adanya satu atau lebih gejala bawah ini :

Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg, proteinuria ≥ 5 gr / 24 jam atau $\geq 4+$ dengan analisis kualitatif, oliguria yaitu produksi urine < 500 ml / 24 jam disertai kenaikan kadar kreatinin plasma, gangguan visus dan serebral, nyeri epigastrium atau nyeri kuadran kanan atas abdomen, edema paru dan sianosis, pertumbuhan janin terhambat dan adanya sindroma HELLP (*Hemolysis; Elevated liver enzymes; Low platelet*).

Disebut preeklampsia ringan bila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg disertai proteinuria tanpa salah satu gejala atau tanda dari preeklampsia berat ^{1,16,17}.

2.2 Faktor predisposisi Preeklampsia

Wanita hamil cenderung mudah mengalami preeklampsia bila mempunyai faktor-faktor predisposisi sebagai berikut ^{1,6,12} :

Primigravida, hiperplasentosis (mola hidatidosa, kehamilan ganda, diabetes melitus, hidrops fetalis, bayi besar), umur yang ekstrim, riwayat preeklampsia-eklampsia pada kehamilan sebelumnya, riwayat dalam keluarga pernah preeklampsia / eklampsia, penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada

sebelum kehamilan, obesitas, *Thrombophilia* (keadaan ini sering didapatkan pada sindrom antifosfolipid, defisiensi factor V Leiden, aktivasi resistensi protein C dan hiperhomosisteinemia), dislipidemia.

2.3 Etiologi dan patogenesis preeklampsia

Pada preeklampsia patogenesis dan patofisiologi serta perubahan-perubahan patologi fungsi organ telah banyak dibicarakan, namun belum ada yang memuaskan. Oleh karena banyaknya teori yang diajukan untuk mencari etiologi dan patofisiologi maka penyakit ini disebut dengan *the disease of theories*¹.

Patogenesis yang menerangkan terjadinya hipertensi dalam kehamilan antara lain :

2.3.1 Iskemik plasenta

Defek utama terjadi pada plasenta dimana terdapat invasi trofoblas yang tidak adekuat pada arteri spiralis yang menyebabkan hipoperfusi plasenta dengan akibat cedera atau aktivasi sel endotel plasenta. Pada kehamilan normal, proliferasi trofoblas menginvasi desidua dan miometrium dalam 2 tahap. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis yaitu dengan mengganti endotel, merusak jaringan muskuloelastik dinding arteri dan mengganti dinding arteri dengan material fibrinoid. Pada usia kehamilan 14 -16 minggu terjadi invasi tahap kedua yaitu sel-sel trofoblas masuk kedalam lumen arteri spiralis sampai asal arteri tersebut dalam miometrium. Selanjutnya proses seperti tahap pertama kemudian terjadi lagi penggantian endotel, perusakan jaringan muskuloelastik dan perubahan fibrinoid dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah pembuluh darah

yang berdinding tipis, elastis dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat. Pada preeklampsia proses plasentasi tersebut tidak berjalan sebagaimana mestinya oleh karena disebabkan 2 hal yaitu pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel-sel trofoblas. Kedua, pada arteri spiralis yang mengalami invasi, terjadi tahap pertama invasi sel trofoblas secara normal tetapi invasi tahap ke dua tidak berlangsung sehingga bagian arteri spiralis yang berada dalam miometrium tetap mempunyai dinding muskuloelastik yang reaktif yang berarti masih terdapat resistensi vaskuler. Disamping itu juga terjadi arterosklerosis akut pada arteri spiralis yang dapat menyebabkan lumen arteri bertambah kecil atau bahkan mengalami obliterasi^{1,6,12}. Garis tengah arteri spiralis 40% lebih kecil dibanding kehamilan normal, hal ini menyebabkan insufisiensi dan iskemia¹⁸. Teori tentang bagaimana sel-sel trofoblas gagal mengadakan invasi ke dalam arteri spiralis sampai saat ini belum diketahui dengan jelas, walaupun akhir-akhir ini faktor imunologi diduga memegang peranan penting¹⁹. Selanjutnya iskemia plasenta yang terjadi pada preeklampsia menyebabkan transport elektron dalam mitokondria berkurang, sehingga kebocoran elektron dari rantai respirasi meningkat, bereaksi dengan sisa molekul oksigen membentuk radikal bebas²⁰.

2.3.2 Faktor genetika

Preeklampsia dan eklampsia mempunyai kecenderungan menurun (hereditas). Banyak pendapat yang mengemukakan mekanisme terjadinya preeklampsia berdasarkan genetika. Kilpatrick dan kawan-kawan (1992) melaporkan hubungan

antara histokompatibilitas *Human Leucocyte Antigen* (HLA-DRA4) dan *protein-uric hypertension*. Hoff dan kawan-kawan (1992) menyimpulkan bahwa respon humoral ibu secara langsung melawan imunoglobulin anti HLA-DR janin yang dapat mempengaruhi berkembangnya hipertensi dalam kehamilan. Cooper dan Liston meneliti kemungkinan kecenderungan preeklampsia tergantung pada satu gen resesif. Penelitian yang terakhir menghubungkan antara kejadian preeklampsia dengan Trisomi 13. Walaupun faktor genetik nampaknya berperan pada preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan secara jelas manifestasinya pada penyakit ini ^{1,12,17}.

2.3.3 Koagulasi intravaskuler

Aktivitas koagulasi intravaskuler dan deposit fibrin bertanggung jawab terhadap kerusakan organ yang muncul pada preeklampsia. Aktivitas sistem koagulasi menyebabkan koagulasi intravaskuler menyeluruh dengan agregasi dan destruksi trombosit, menurunnya kadar prokoagulan, adanya produk degradasi fibrin intravaskuler dan kerusakan *end-organ* dari mikrotrombus ⁶.

2.3.4 Faktor imunologi

Konsep ini menjelaskan peran antibodi IgG dan IgM dalam kerusakan endotel. Ekspresi berbagai macam antigen pada sel endotel vaskuler, mengakibatkan jaringan tersebut menjadi target imunologik yang penting. Ikatan antibodi IgG dan IgM dengan sel endotel vaskuler yang terbentuk meningkatkan aktifitas destruksi jaringan itu sendiri. Mekanisme tersebut diatas tampak pada studi invitro yang menggunakan ELISA dan pengecatan immunoflourescent dimana ikatan kompleks antibodi IgG, IgM dan sel endotel vena umbilikalis janin yang terbentuk dalam

primary culture lebih tinggi pada serum penderita preeklampsia dibandingkan serum kehamilan normal (kontrol)^{19,21,22}.

Pada penelitian lain peran IgG tertentu (antibodi phospholipid) dikaitkan dengan kasus-kasus wanita dengan riwayat kehamilan yang buruk (abortus berulang, kematian janin dalam rahim) dan preeklampsia. Antibodi phospholipid termasuk sirkulasi immunoglobulin yang beredar dalam sirkulasi darah serta memmpengaruhi sel endotel vaskuler. Aktifitas ini terbukti dalam suatu percobaan invitro. Sediaan fraksi IgG hasil ekstraksi dari penderita sindroma antibodi antiphospholipid yang kemudian diinkubasikan pada persemaian plasenta akan mengungkapkan beberapa hipotesa^{21,22} : (1) Antibodi phospholipid mempengaruhi sel endotel vaskuler sehingga terjadi peningkatan tromboksan. (2) Antibodi phospholipid nampak aktif pada permukaan plasenta (*pars maternalis*). Bahkan dengan *immunofluorescent* terlihat antibodi tersebut berikatan dengan jaringan desidua. (3) Antibodi ini merupakan IgG *transferable factor* yaitu kemampuan menyebabkan perubahan karakteristik yang tetap nampak bila dipindahkan / ditransfer ke jaringan lain yang normal.

Hipoksia menyebabkan produksi berlebihan dari *placental tumor necrosis factor* (TNF). Pelepasan sitokin ke dalam pembuluh darah maternal oleh plasenta yang mengalami hipoksia akan mengakibatkan disfungsi endotel pada pasien preeklampsia. Kemudian dapat terjadi efek trauma yang lebih luas oleh TNF dengan cara peningkatan pelepasan asam lemak bebas yang akan mengalami inflamasi. Asam lemak tak jenuh dan TNF bersama-sama akan memperberat stress oksidatif dan disfungsi endotel in vitro. Selanjutnya akan terjadi

vasospasme plasenta dan TNF pada produksi lokal mitokondria dan netrofil meningkat. Pada manusia dan binatang, peningkatan produksi TNF oleh jaringan adipose dapat dilihat pada obesitas, resistensi insulin dan hipertrigliseridemia. Sitokin akan menurunkan aktivitas lipoprotein lipase, meningkatkan lipolisis jaringan adipose dan merupakan mediator insulin. Secara hipotetis, peningkatan produksi TNF oleh plasenta dan atau jaringan adipose maternal bisa berperan dalam resistensi hormon insulin, dislipidemia dan stress oksidatif pada preeklampsia²³.

2.3.5 Sistim renin - angiotensin – aldosteron (SRAA)

Sistem renin – angiotensin – aldosteron (SRAA) mempunyai peran penting dalam pengendalian tonus vaskuler dan tekanan darah. Pada sistem ini angiotensin disekresi oleh hepar dan dibantu oleh renin untuk memproduksi angiotensin I. Angiotensin I inaktif kemudian dikonversi menjadi angiotensin II yang aktif secara biologis oleh *angiotensin cinverting enzyme* yang terikat pada endothel vaskuler. Angiotensin II yang beredar dalam darah akan berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk merangsang kontraksi otot polos, menstimulir produksi aldosteron dan menyebabkan retensi natrium, mempercepat pelepasan norepinefrin dan menghambat pengambilan kembali norepinefrin oleh terminalis simpatis, serta menambah reaktivitas otot polos vaskuler terhadap norepinefrin¹.

2.3.6 Disfungsi endotel

Teori mengenai patogenesis preeklampsia yang relatif baru yaitu teori mengenai disfungsi endotel. Disfungsi endotel diduga menjadi dasar dari timbulnya manifestasi klinis pada preeklampsia²⁴. Teori ini tidak bisa terlepas dari

teori patogenesis preeklampsia yang lain, salah satunya yaitu teori iskemia plasenta. Pada saat plasenta mengalami iskemia, maka plasenta akan menghasilkan peroksida lipid yang selanjutnya akan masuk dalam dan terikat dengan lipoprotein, khususnya *low density lipoprotein* (LDL)¹⁸. Dalam kadar yang rendah peroksida lipid merupakan peristiwa normal dalam kehidupan sel atau jaringan. Pada preeklampsia berat dijumpai perubahan ultrastruktur mitokondria pada pembuluh darah arteri uterina dan jaringan plasenta. Mitokondria adalah sumber oksigen radikal dan diperkaya oleh asam lemak tak jenuh. Maka plasenta dapat merupakan sumber terbesar dari produksi peroksida lipid pada kehamilan. Proses peroksidasi lipid meningkat sesuai dengan meningkatnya umur kehamilan, bahkan pada akhir kehamilan aktivitasnya menjadi dua kali lipat^{25,26}. Dalam keadaan normal peroksida lipid selalu dijaga dalam keadaan seimbang melalui peran antioksidan. Bila kadar antioksidan rendah maka peroksidasi lipid menjadi tak terkendali dan timbullah keadaan yang disebut dengan stress oksidatif. Hal tersebut ditunjukkan oleh beberapa peneliti, dimana pada preeklampsia terjadi penurunan kadar antioksidan dan peningkatan produk hasil peroksidasi lipid^{25,27}.

Sekali terjadi peroksidasi lipid yang tidak terkendali, maka proses akan berlangsung terus. Karena lapisan sel endotel merupakan lapisan yang terpapar langsung dengan darah arterial, maka sel endotel menjadi sangat rentan terhadap proses peroksidasi lipid. Kontak sel endotel dengan peroksida lipid akan menyebabkan kerusakan membran sel endotel. Endotel diketahui berfungsi memelihara integritas dan patensi kompartemen vaskuler, memelihara fluiditas

darah, mengatur trombosis dan mencegah koagulasi intravaskuler, regulasi inflamasi, regulasi pertumbuhan sel, oksidasi LDL dan menjaga tonus vaskuler serta mengatur permeabilitas dinding pembuluh darah terhadap berbagai sel dan molekul^{25,28}. Kerusakan sel endotel ini jika dibiarkan akan menimbulkan kebocoran, khususnya pada sistem vaskuler mikro. Secara alamiah tubuh akan menutup tempat kerusakan tersebut dengan agregasi trombosit. Dalam keadaan normal, sel endotel memproduksi PGI_2 yang relative tinggi. Sedangkan trombosit akan memproduksi tromboksan (TXA). PGI_2 adalah bahan vasodilator kuat, sedang TXA merupakan vasokonstriktor kuat. Akibat rasio PGI_2/TXA yang menurun maka efek vasokonstriktif akan tinggi dan terjadilah hipertensi menyeluruh²⁶. Selain itu terjadi penurunan *nitric oxide* (NO) atau *endothelial derived relaxing factor* (EDRF), sehingga menimbulkan peningkatan tahanan perifer dan peningkatan kepekaan terhadap agonis vasopresor, sehingga terjadi hipertensi. Inilah yang disebut dengan disfungsi endotel, suatu keadaan dimana didapatkan adanya ketidakseimbangan antara faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi^{25,28}. Disfungsi endotel mengakibatkan keluarnya zat-zat mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 dan fibronectin serta mikropartikel endotel yang terbukti meningkat pada preeklampsia^{29,30}. Membran sel lain yang juga peka terhadap peroksidasi lipid yaitu membrane sel eritrosit, sehingga akan terjadi hemolisis yang akan meningkatkan kadar zat besi serum pada preeklampsia sampai dua kali lipat. Zat besi bersama protein hematin merupakan katalisator untuk peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid yang dipicu oleh zat besi serum, dipermudah oleh keadaan hiperlipdemia pada kehamilan²⁶.

Peroksida lipid yang merusak sel endotel kapiler glomerulus meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein sehingga menyebabkan proteinuria, sedangkan peningkatan permeabilitas sel endotel menyebabkan edema. Tampak bahwa tiga manifestasi utama dari preeklampsia, yaitu hipertensi, proteinuria dan edema merupakan akibat dari disfungsi endotel akibat peroksidasi lipid^{17,25}.

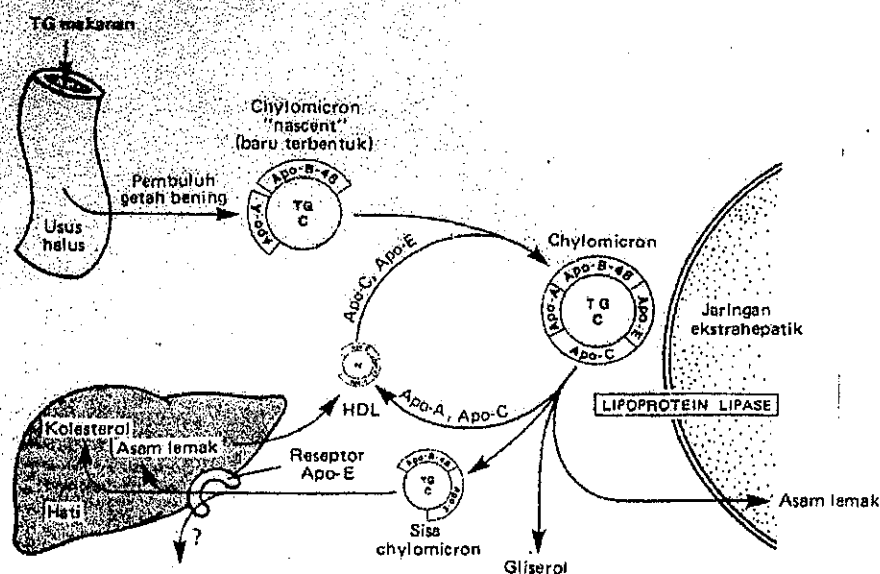
2.4 Metabolisme lemak

Lemak dihantarkan dalam darah dalam bentuk kompleks molekul globuler (mikroemulsi) yang dikenal dengan lipoprotein. Lipoprotein adalah suatu ikatan yang larut dalam air dengan berat molekul tinggi, terdiri atas lipid (kolesterol, trigliserida dan fosfolipid) dan protein khusus yang dapat mengikat lipid (apo-protein). Dalam sirkulasi darah lipoprotein merupakan kompleks yang disebut partikel lipoprotein yang mengandung dua bagian inti yang tidak larut terdiri atas trigliserida dan kolesterol ester (Kol-E), sedangkan bagian luar yang lebih larut terdiri atas kolesterol bebas, fosfolipid dan apo-protein³¹⁻³³.

Lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak dan asalnya. Berdasarkan densitasnya lipoprotein dibagi menjadi kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Lipoprotein juga mengandung apolipoprotein (Apo) yang dibedakan berdasarkan fungsinya, yaitu sebagai elemen struktural (Apo-AII dan Apo-B48), sebagai ligan (Apo-B100 dan Apo-E) dan sebagai aktivator enzim (Apo-AI dan Apo-CII)^{28,32,33}.

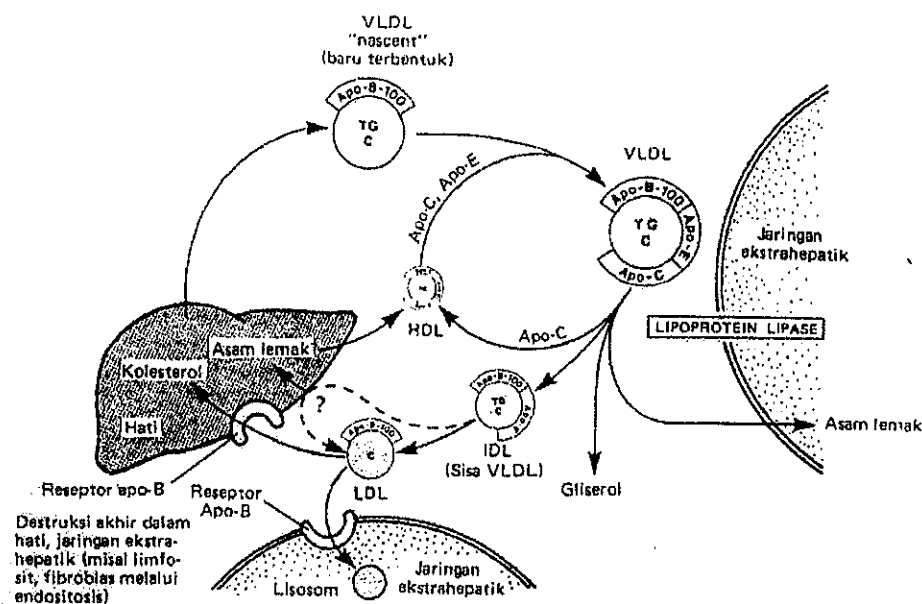
Tabel 1. Macam lipoprotein³².

Lipoprotein	Persentase TG Chol	Apolipoprotein	Pembentukan	Fungsi Transport
Kilomikron	90 3	AI, B48, CII&III, E	Usus	Usus ke perifer
VLDL	65 15	B100, CII&III, E	Hepar	hepar ke perifer
LDL	10 45	B100	dari IDL	ke hepar dan perifer
HDL	5 20	AI, III, IV, CIII, D	Hepar	Perifer ke hepar

Gambar 1. Peristiwa metabolik yang dialami kilomikron¹⁹.

Kilomikron dibentuk di usus dan berfungsi mengangkut lemak dari usus ke perifer (otot skeletal dan jaringan lemak) melalui sistem limfatikus saluran cerna, dimana dengan Apo-CII akan mengaktifkan enzim lipoprotein lipase sehingga asam lemak bebas yang dikandung dapat diambil oleh sel otot dan sel lemak. Di hepar sisa kilomikron berikatan dengan reseptor *LDL receptor-related protein* (LRP) melalui Apo-E, kemudian melepaskan kandungan trigliserida, kolesterol dan

Chol-E. Dengan cara yang sama trigliserida dan kolesterol yang baru dibentuk oleh hepar ditransport melalui VLDL ke perifer, dengan cara mengaktivasi LPL oleh Apo-CII. Dalam perjalanannya VLDL akan kehilangan Apo-CII dan mengaktifkan Apo-E, sehingga membentuk *intermediate density lipoprotein* (IDL). Setengah dari IDL yang terbentuk akan kembali ke hepar berikatan dengan reseptor LDL melalui Apo-E untuk mengisi kembali lemak segar dan kembali sebagai VLDL, sedangkan setengahnya lagi akan mengalami transformasi menjadi LDL melalui kontak dengan enzim lipase hepatik dimana pada transformasi ini IDL akan kehilangan Apo-E nya dan mengaktifkan Apo-B100. Dua pertiga LDL akan melepaskan kolesterol dan Chol-E nya ke hepar, dan sepertiganya akan dilepaskan ke jaringan ekstrahepatal. Kedua proses ini membutuhkan ikatan antara Apo-B100 dengan reseptor LDL, dimana setelah terjadi endositosis apolipoprotein akan dicerna, sedang Chol-E akan dipisahkan sehingga kolesterol bebas akan mencapai sitosol. Akibat peningkatan kadar kolesterol intraseluler maka akan terjadi penghambatan kerja enzim sintesa kolesterol (3-HMG-CoA reduktase), esterifikasi kolesterol melalui aktivasi *acyl-CoA-cholesterol-acyl transferase* (ACAT) dan penghambatan sintesa reseptor LDL. HDL menukar Apo tertentu dengan kilomikron dan VLDL serta juga mengambil kolesterol dari sel ekstrahepatal dan darah. Selanjutnya Apo-AI mengaktivasi enzim *plasma lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) yang sebagian akan mengesterifikasi kolesterol dan melepas Chol dan Chol-E ke hepar dan organ yang memproduksi hormon steroid yang memiliki reseptor HDL^{28,32,33}.



Gambar 2. Peristiwa metabolik VLDL dan proses produksi LDL¹⁹

Very low density lipoprotein (VLDL) dibentuk terutama di hepar dan berguna untuk mengangkut trigliserida dan lemak lain dari hepar ke jaringan ekstrahepatik. Pembentukan VLDL lebih konstan dan tetap dibentuk walau dalam keadaan puasa. Trigliserida dibentuk dari asam lemak dan gliserol dengan rangsangan insulin. VLDL tidak sebesar kilomikron, densitasnya lebih besar dan bermigrasi pada daerah prabeta pada elektroforesis^{28,31,32}.

Partikel VLDL mengandung apoprotein C,E dan B100. VLDL juga berinteraksi dengan HDL dalam sirkulasi, sehingga banyak persamaan dengan kilomikron. HDL menambahkan apoprotein C dan E ke VLDL untuk membentuk VLDL matur^{28,31}. VLDL dimetabolisme oleh LPL pada permukaan sel endotel kapiler, akibatnya ukuran partikel menjadi lebih kecil secara progresif dan akhirnya menjadi IDL, yang hanya mengandung apoprotein B100 dan E pada permukaannya dan mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptor LDL hepar

dan jaringan lainnya. Selama hidrolisis VLDL menjadi IDL fosfolipid, apoprotein C dan beberapa apoprotein E kembali ke HDL. IDL dapat diambil oleh hati atau berubah menjadi LDL. Setengah dari IDL yang terbentuk akan kembali ke hepar dan berikatan dengan reseptor LDL melalui Apo-E untuk mengisi kembali lemak segar dan sebagai VLDL, sedangkan setengah lagi akan mengalami transformasi menjadi LDL melalui kontak dengan enzim lipase hepatic dimana pada transformasi ini IDL akan kehilangan Apo-E nya dan mengekspresikan Apo-B100 nya. Enzim HTLG (*Hepatic triglyceride lipase*) terdapat pada endotel vaskuler hepar dan menyebabkan bertambahnya pelepasan trigliserida dan apoprotein E dari IDL^{31,33}.

Intermediate density lipoprotein (IDL), molekulnya lebih kecil dari VLDL, dengan densitas sedikit lebih besar. Biasanya IDL ini akan lebih cepat dihilangkan dari plasma. IDL akan bermigrasi pada daerah antara prebeta dan beta pada elektroforesis, sehingga IDL ini juga dinamakan beta VLDL^{28,31}.

Low density lipoprotein (LDL) dibentuk diluar hepar, berasal dari degradasi VLDL oleh LPL dan terbentuk setelah trigliserida berkurang dari IDL sehingga mempunyai lebih banyak kandungan kolesterolnya. LDL berfungsi mengangkut kolesterol ke sel-sel perifer. Berbeda dengan VLDL dan IDL, umur paruh LDL relatif lebih panjang. Akibatnya konsentrasi LDL dan kolesterol dalam sirkulasi relatif stabil dan tidak benar-benar dipengaruhi oleh keadaan post prandial. Hal ini merupakan alasan mengapa kolesterol dapat diperiksa dalam keadaan tanpa puasa. Sekitar 50% LDL didegradasi di jaringan ekstrahepatal dan 50% lagi intrahepatal^{28,31,33}.

High density lipoprotein (HDL) terbentuk dari beberapa sumber, dari sintesa di dalam usus dan hepar, juga merupakan produk katabolisme VLDL dan kilomikron. HDL merupakan molekul lipoprotein yang paling kecil dengan diameter berkisar antara 75-100A, tetapi mempunyai densitas yang paling tinggi dan mempunyai kandungan protein dan fosfolipid yang paling besar. Migrasinya pada elektroforesis terletak pada daerah alfa sehingga dinamakan lipoprotein alfa^{28,31,33}.

HDL dari usus hanya mengandung apoprotein A sedangkan yang dari hepar selain apoA juga mengandung apo C dan E. Ada tiga macam HDL yaitu HDL 1 terdiri, lipid 67% (TG 16%, fosfolipid 43%, kolesterol ester 31% dan kolesterol bebas 10%). HDL3 terdiri atas protein 57%, lipid 43% (TG 13%, fosfolipid 46%, kolesterol ester 29%, kolesterol bebas 6% dan asam lemak bebas 6%). HDL tampak seperti potongan fosfolipid bilaminar mengandung apoprotein AI, AII dan bisa juga E. Bentuk HDL baru dengan cepat menerima kolesterol tak teresterifikasi^{28,31,33}. Semua esterifikasi kolesterol HDL dikatalisasi oleh enzim LCAT (*Lechitin Cholesterol acyltransferase*). Enzim ini disintesis di hepar dan dikeluarkan ke dalam sirkulasi darah. Aktivitas optimum LCAT memerlukan interaksi dengan apo AI. Tingginya kadar HDL 1 di dalam sirkulasi darah dihubungkan dengan rendahnya resiko terjadinya penyakit jantung koroner. Mekanisme efek protektif ini belum diketahui secara jelas, keikutsertaanya dalam proses pengangkutan kembali kolesterol dari jaringan perifer ke hepar, dengan demikian memudahkan ekskresi kolesterol dari tubuh^{31,33}. LCAT merupakan mediator dalam proses esterifikasi dari kolesterol bebas, awalnya membentuk

HDL 3 kemudian HDL1. Partikel HDL yang berisi apo E secara langsung masuk ke hati karena apo E dikenali oleh reseptor hati. Kolesterol hepar kemudian dieksresikan melalui empedu atau diubah menjadi asam empedu. Beberapa kolesterol ester akan ditranspor kembali ke sel jaringan perifer oleh LDL^{28,31,33}.

2.5 Perubahan profil lemak pada kehamilan normal dan preeklampsia

Lemak merupakan molekul organik yang penting bagi pertumbuhan biologik manusia dan akan mengalami perubahan metabolik bila tubuh mengalami perubahan seperti pada kehamilan^{8,34}.

Sudah lama diketahui pada kehamilan terjadi peningkatan kadar lipid, yang disebut hiperlipidemia. Pada tahun 1874, Virchow untuk pertama kalinya mengamati serum wanita hamil dan terbukti kemudian bahwa serum wanita hamil mengandung kadar lemak yang lebih tinggi³⁴.

Banyak teori yang mencoba menjelaskan etiologi hiperlipidemia pada kehamilan, namun tidak satupun teori yang memuaskan. Hal yang sudah diketahui adalah pada kehamilan terjadi perubahan sistem endokrin yang mengakibatkan perubahan metabolisme karbohidrat dan lemak. *Growth hormon, lipid mobilizing factor, tiroid stimulating hormon, human chorionic somatotropin*, estrogen dan progesteron diduga merupakan penyebab timbulnya perubahan metabolisme, sehingga meningkatkan mobilisasi lemak dari jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas^{35,36}.

Kadar lemak darah dalam kehamilan meningkat secara progresif mulai trimester satu atau awal trimester dua dan mencapai puncak sesaat sebelum

persalinan dan terjadi penurunan kembali sesuai dengan kadar lemak diluar kehamilan setelah 6 minggu post partum⁸.

Perubahan profil lemak pada kehamilan adalah peningkatan trigliserida yang diikuti peningkatan lemak lain. Hal ini dapat dimengerti karena peningkatan satu jenis lemak akan membutuhkan lemak yang lain guna pembentukan yang sesuai dengan bentuk strukturnya^{8,11}.

Selama setengah awal masa kehamilan, peningkatan akumulasi lemak maternal menentukan tingkat hiperlipidemia pada masa kehamilan selanjutnya. Konsentrasi VLDL dan LDL meningkat secara progresif sejalan dengan peningkatan umur kehamilan, hal ini tampak dari adanya peningkatan serum trigliserida dan kolesterol. Pelepasan asam lemak bebas dari adiposit ke dalam sirkulasi meningkat akibat adanya resistensi insulin pada umur kehamilan lanjut. Aktivitas lipoprotein lipase jaringan adiposa dan enzim lipase hepar meningkat selama kehamilan akibat adanya resistensi insulin dan estrogen, sehingga menyebabkan gangguan pemindahan lipoprotein yang kaya trigliserida dari sirkulasi^{23,37}.

Rerata konsentrasi plasma trigliserida dan asam lemak bebas pada wanita preeklampsia bertambah hampir dua kali lipat dibandingkan dengan kehamilan normal, hal ini terjadi jauh sebelum onset tanda klinis muncul. Kurang lebih sepertiga wanita preeklampsia memiliki kadar plasma trigliserida diatas 400 mg/dL. Hipertrigliseridemia mengakibatkan perubahan spektrum IDL menjadi partikel LDL berukuran lebih kecil, memiliki densitas lebih tinggi dan lebih bersifat aterogenik. Beberapa penelitian menunjukkan hasil bahwa LDL

berukuran kecil merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. LDL berukuran kecil akan lebih mudah menginfiltrasi jaringan arterial (tempat yang dianggap dimana oksidasi LDL terjadi) dan menimbulkan peningkatan adhesi terhadap tunika intima arteri. Partikel LDL berukuran kecil dan memiliki densitas rendah juga dianggap lebih rentan terhadap proses oksidasi. Hiperkolesterolemia terutama peningkatan Chol-LDL akan dioksidasi menjadi minimally modified LDL, ini akan merangsang sel vaskuler lokal untuk menghasilkan kemokin (MCP-1) yang akan merekrut monosit dan sitokin (VICAM-1, ICAM-1 dan E-selektin) yang menyebabkan adhesi monosit dan limfosit T. Monosit akan berubah menjadi makrofag oleh pengaruh *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang disekresi endotel dan otot polos. Monosit dan makrofag lebih lanjut merangsang peroksidasi LDL. LDL oksidasi akan merangsang pembentukan *leucocyte adhesion molecule*, kemokin, faktor pertumbuhan, proliferasi otot polos, menghambat vasodilatasi dan merangsang produksi tromboksan³⁷. Makrofag menangkap LDL-oks melalui reseptor yang tidak mengenal down regulasi dan berubah menjadi sel busa yang nantinya akan membentuk *fatty streak*. Chol-HDL mengangkut kolesterol keluar dari sel dan juga mencegah oksidasi chol LDL³⁷. *Fatty streak* merupakan tanda dini yang tampak pada aterosklerosis merupakan akumulasi subendotelial dari sel-sel yang mengandung lemak (sel foam), sedangkan ateroma yang timbul selanjutnya merupakan penyebab manifestasi aterosklerosis merupakan akumulasi dari leukosit, makrofag, sel foam debris dan kristal kolesterol³². Faktor resiko utama terjadinya aterosklerosis adalah hiperlipidemia, hipertensi, merokok, diabetes mellitus dan hiperhomosisteinemia.

Faktor lain yang juga dapat dipertimbangkan antara lain adalah umur, predisposisi genetik, obesitas dan pola hidup^{33,35,38}.

Dislipidemia terjadi beberapa bulan sebelum munculnya gejala klinis preeklampsia, hal ini menunjukkan peranan patogenik dislipidemia pada preeklampsia³⁸.

Penelitian di Inggris didapatkan, bahwa pada penderita preeklampsia terjadi peningkatan kadar lipid yang direfleksikan pada kadar serum trigliserida dan asam lemak bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita hamil normal. Didapatkan juga peningkatan ambilan asam lemak bebas oleh endotel pembuluh darah, yang menyebabkan perubahan kadar lipid dalam sirkulasi yang memberikan kontribusi terhadap kerusakan endotel pada preeklampsia¹⁰.

Pada wanita hamil dengan preeklampsia berat memperlihatkan rasio FFA/albumin 2 kali kehamilan normotensi, sehingga menyebabkan terjadinya akumulasi trigliserida pada endotel dan menyebabkan gangguan pelepasan prostasiklin^{10,38}.

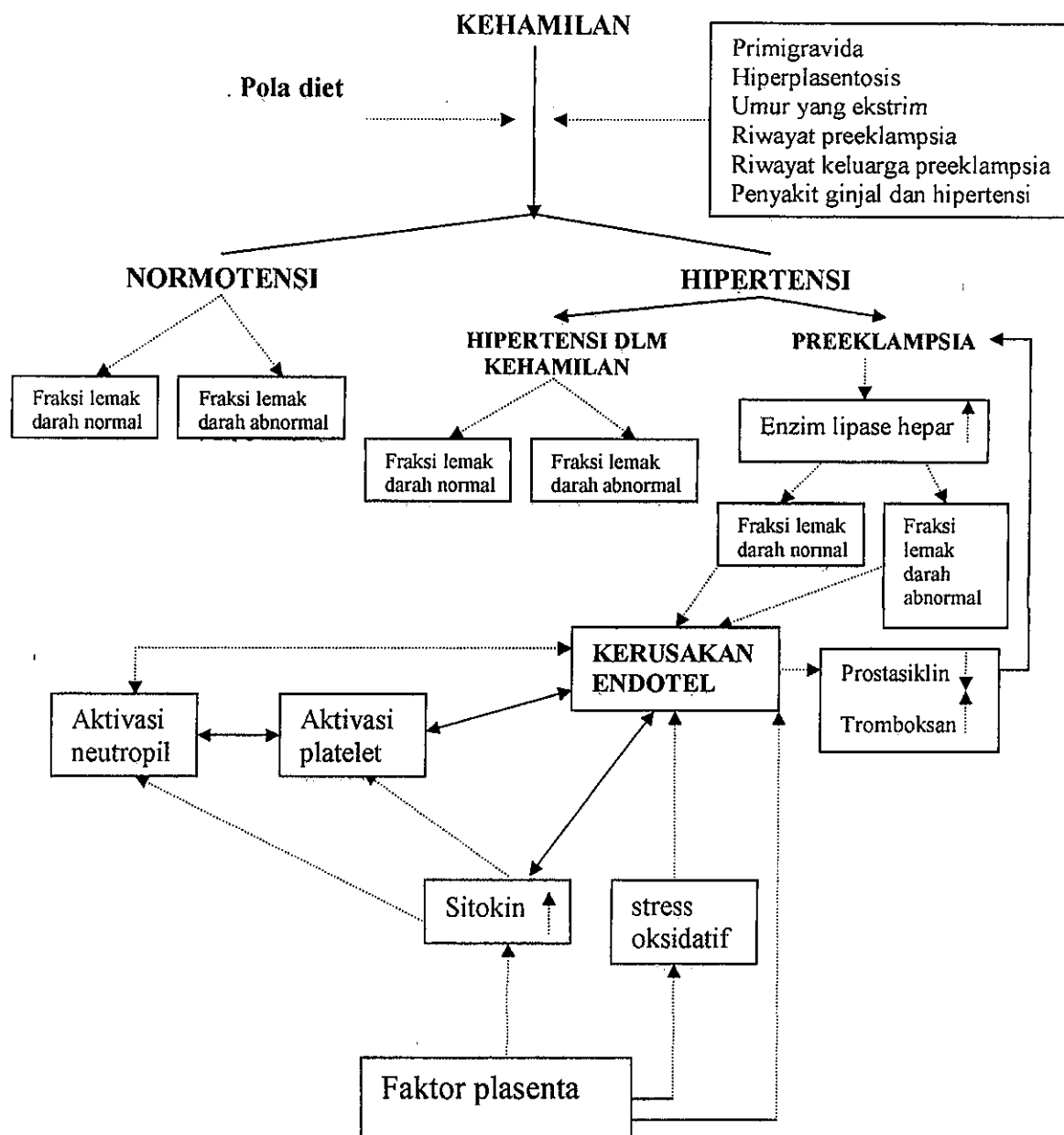
Akumulasi trigliserida pada sel endotel kemungkinan karena lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) sebagai pembawa utama serum trigliserida setelah pengambilan secara endositik. Kemungkinan kedua akumulasi pada sel disebabkan karena meningkatnya ambilan asam lemak bebas dari luar (eksogen). Hal ini menunjukkan bahwa kandungan trigliserida endotel meningkat dengan penambahan asam lemak bebas terhadap serum kontrol. Dilaporkan pula serum dari wanita, preeklampsia mengandung aktifitas lipolisis yang lebih memperkuat kemampuan serum untuk menambah akumulasi trigliserida pada sel endotel¹⁰.

Jika hiperlipidemia merupakan patogenik penting pada preeklampsia, perubahan parameter metabolik lemak seharusnya terjadi sebelum timbul gejala klinis penyakit. Penelitian di Inggris menyimpulkan bahwa pada wanita yang nantinya mengalami preeklampsia tampaknya mengalami gangguan metabolisme lemak 10-20 minggu sebelum timbulnya gejala klinis preeklampsia. Gangguan metabolisme lemak menimbulkan perubahan komposisi dan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi dan keadaan ini menambah peningkatan kadar trigliserida^{9,10}.

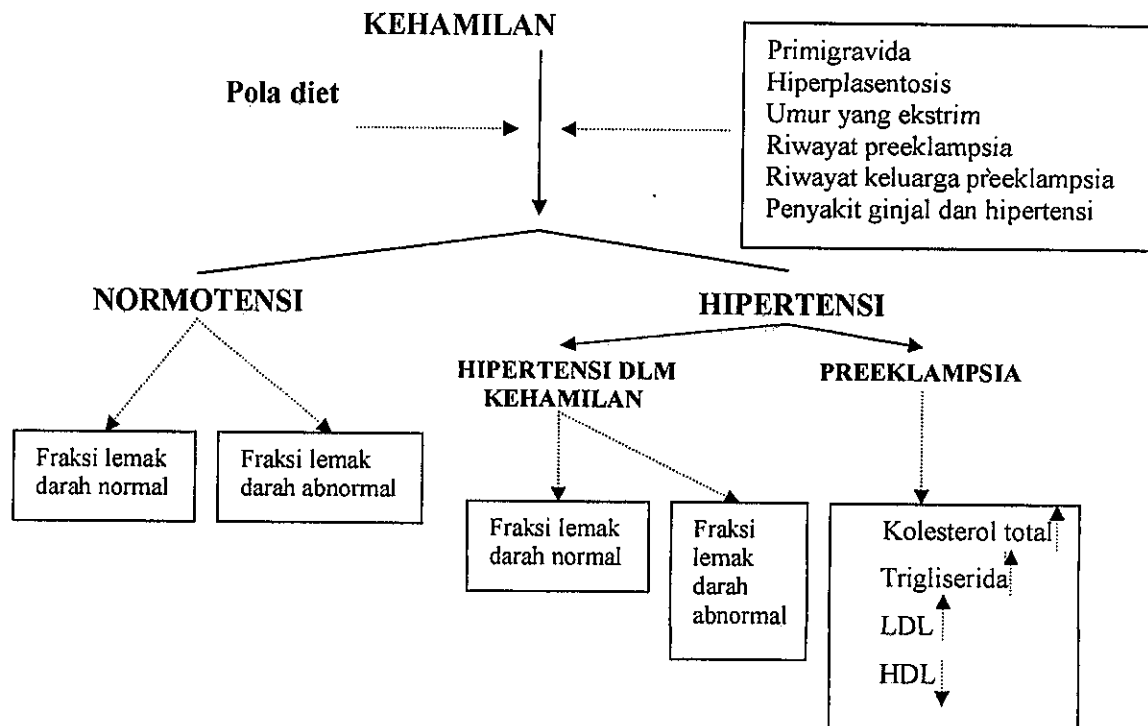
Sampai saat ini mekanisme peningkatan kadar trigliserida belum jelas. Penelitian di Inggris mengemukakan tentang pengaturan metabolisme asam lemak bebas. Pada wanita normal yang tidak hamil asam lemak bebas dilepaskan dari sel lemak oleh aktifitas *hormon sensitif lipase* (HSL) ke hepar melalui dua jalur alternatif. Pertama reasimilasi / esterifikasi menjadi molekul trigliserida sebagai lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), kedua mengalami oksidasi beta pada mitokondria yang menghasilkan energi dan sebagian kecil benda keton. Pada wanita hamil normal terjadi peningkatan asam lemak bebas terutama pada akhir trimester dua yang disebabkan oleh aktifitas *hormon plasenta laktogen* (HPL) dan adanya efek resistensi insulin relatif. Sehubungan dengan peningkatan asam lemak dan kerusakan oksidasi asam lemak mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas dan sintesa trigliserida. Pada kehamilan normal terjadinya peningkatan sintesa trigliserida dikompensasi oleh peningkatan sekresi VLDL sehingga kadar trigliserida pada hepar tidak berubah. Sedangkan pada preeklampsia peningkatan asam lemak bebas yang terus berlanjut dan juga adanya

kerusakan oksidasi beta, maka sebagai respon di hepar terjadi peningkatan yang berlebih dari VLDL, yang berakhir dengan mekanisme saturasi sehingga menghasilkan akumulasi trigliserida pada parenkim hepar³⁸.

2.6 Patofisiologi



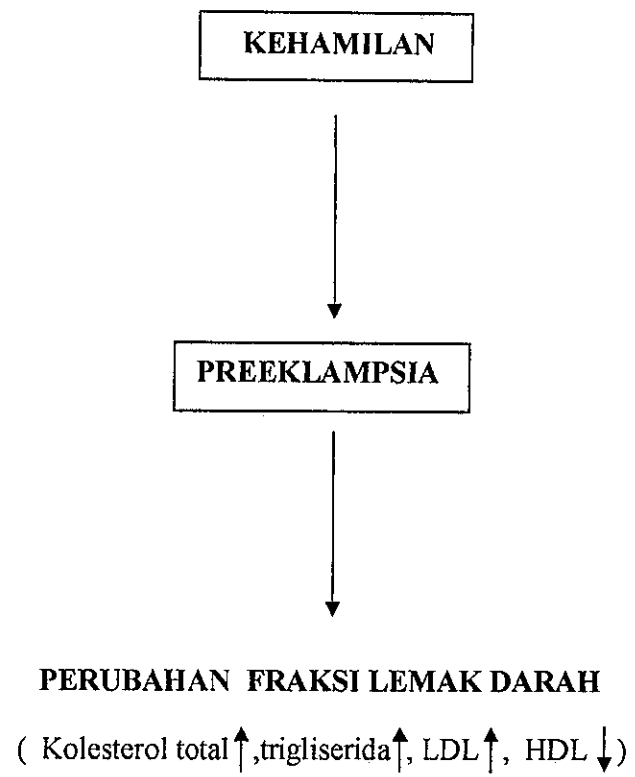
2.7 Kerangka teori



2.6 Kerangka konsep

Pada penelitian ini, tidak akan diteliti beberapa faktor predisposisi yang berpengaruh pada terjadinya preeklampsia, diantaranya hiperplasentosis, riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya, riwayat preeklampsia pada keluarga dan penyakit ginjal, mengingat hal ini prevalensinya yang sedikit. Tetapi dalam anamnesis tetap akan ditanyakan. Adanya riwayat hipertensi sebelum kehamilan akan ditanyakan pada saat anamnesis dan akan dikonfirmasi dengan pemeriksaan funduskopi untuk memastikan ada atau tidaknya hipertensi kronis.

Pada penelitian ini juga tidak memperhitungkan pola diet penderita, karena semua dianggap sama dan sebelum pengambilan sampel darah penderita puasa 6-9 jam.



BAB 3.

HIPOTESIS

Pada kehamilan dengan preeklampsia kadar fraksi lemak darah kolesterol total, trigliserida dan LDL lebih tinggi sedangkan HDL lebih rendah dibanding kehamilan normotensi.

BAB 4.

CARA PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Rancangan yang digunakan adalah studi potong lintang (*cross sectional study*).

4.2 Tempat penelitian

- a. Penelitian ini dilaksanakan di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang, Sub Bagian Fetomaternal.
- b. Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi Semarang.

4.3 Waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan periode agustus 2004 sampai sampel terpenuhi.

4.4 Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah semua ibu hamil yang menderita preeklampsia berat sesuai dengan kriteria inklusi yang dirawat di kamar bersalin RS Dr. Kariadi Semarang yang telah menyatakan setuju untuk diikutkan dalam penelitian ini.

4.5 Syarat penerimaan sampel

Sampel pada penelitian adalah pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi sebagai berikut :

- Semua pasien yang memenuhi kriteria preeklampsia berat.
- Kehamilan normotensi.
- Bersedia ikut dalam penelitian.

4.6 Syarat penolakan sampel

- *HELLP Syndrome*
- Eklampsia
- Penderita dengan riwayat terapi anti hipertensi sebelumnya
- Penderita dengan *superimposed preeklampsia*
- Penderita telah mendapatkan obat regulasi lipid
- Penderita mengalami gangguan gastrointestinal
- Menolak ikut dalam penelitian

4.7 Besar sampel

Untuk menguji hipotesis dengan power 80% (0,80) dan kemaknaan 0,05 (5%) guna membedakan rerata kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi, mengenai¹³ :

- a. Kolesterol total dengan perbedaan rerata 27 dan simpang baku 60,4 (dari penelitian sebelumnya didapat kolesterol total 318 mg/dL sampai 345 mg/dL)
- b. Trigliserida dengan perbedaan rerata 53 dan simpang baku 73,73 (dari penelitian sebelumnya didapat trigliserida 314 mg/dL sampai 367 mg/dL)

- c. LDL dengan perbedaan rerata 33 dan simpang baku 64.05 (dari penelitian sebelumnya didapat LDL 206 mg/dL sampai 239 mg/dL)
- d. HDL dengan perbedaan rerata 10 dan simpang baku 12,78 (dari penelitian sebelumnya didapat HDL 43 mg/dL sampai 53 mg/dL)

Dengan menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) SD}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$n_1 = n_2$ = besar sampel masing-masing kelompok

α = batas kemaknaan ditetapkan = 0,05 (5%)

Z_α = nilai baku pada ($\alpha = 5\%$) = 1,96

Z_β = pada penelitian ini power ditetapkan 80% (0,80), maka z_β adalah 0,842

SD = standar deviasi kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia

X_1 = nilai rerata kadar fraksi lemak pada preeklampsia

X_2 = nilai rerata perkiraan maksimal kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia

Maka didapatkan besar sampel untuk :

$n_1 = n_2$ terhadap kolesterol : 27,57

$n_1 = n_2$ terhadap trigliserida : 30,338

$n_1 = n_2$ terhadap LDL : 29,575

$n_1 = n_2$ terhadap HDL : 25,646

Berdasarkan hasil perhitungan, besar sampel yang digunakan adalah 30,338 dibulatkan menjadi 31 orang tiap kelompok. Jadi besar sampel total kedua kelompok adalah 62 orang.

4.6 Metode pengambilan sampel

- a. Pengambilan sampel kelompok preeklampsia berat dilakukan dengan sistem *non random sampling*, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi diikuti dalam penelitian, kelompok kontrol (normotensi) pengambilan sampel dengan cara *randomisasi*, yaitu pasien dengan kehamilan normal yang diperiksa di poliklinik hamil atau dirawat di kamar bersalin, mendapat penjelasan terlebih dahulu mengenai tujuan, manfaat dan prosedur penelitian serta menandatangani persetujuan mengikuti penelitian.
- b. Sampel darah diambil pada dua populasi pada saat diperiksa atau dirawat kemudian dikirim ke Laboratorium Patologi klinik RS Dr. Kariadi.
- c. Prosedur pemeriksaan :
 - Darah diambil dari pembuluh darah vena sebanyak 5 cc, dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, kemudian serum dipisahkan dari bekuan darah dan disimpan pada suhu 2 – 8 derajat celsius .
 - Selanjutnya dilakukan pemeriksaan :
 - HDL dengan pesawat *auto analyzer* Hitachi 747 (7250)
 - LDL dengan pesawat *auto analyzer* Hitachi 747 (7250)
 - Trigliserida dengan TGL Flex reagent cartridge, Cat. No DF69A

- Kolesterol dengan pesawat *auto analyzer* Hitachi 747 (7250)

4.7 Variabel penelitian

- a. Variabel bebas adalah wanita hamil dengan preeklampsia berat
- b. Variabel tergantung adalah kadar fraksi lemak darah : Kolesterol, Trigliserida
LDL, HDL.

4.8 Analisis data

Sebelum dilakukan analisa data akan dilakukan pemeriksaan kelengkapan data (data klining), koding dan selanjutnya dengan komputer.

Pada analisa deskriptif :

- data bersekala kategorikal seperti umur, pekerjaan akan dinyatakan dalam persen
- data bersekala kontinyu seperti tekanan darah, kadar lemak darah akan dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku (SB)

Uji hipotesis untuk membandingkan data yang bersekala kategorikal pada kelompok preeklampsia berat dan normotensi digunakan uji *Chi Square*, untuk membandingkan data bersekala kontinyu antara preeklampsia berat dan normotensi dengan uji t-tidak berpasangan, apabila data berdistribusi tidak normal akan digunakan uji *Mann-Whitney*.

Hubungan antara kadar lemak darah dan tekanan darah akan diuji dengan uji *korelasi Pearson*. Apabila data berdistribusi tidak normal diuji dengan uji *Glomman*.

Uji statistik dianggap berhubungan jika $p < 0,05$

Analisa statistik dengan SPSS for window versi 11,5.

4.9 Poses penelitian

- Calon peserta penelitian diberi keterangan tentang tujuan dan cara penelitian. Bila pasien setuju kepada mereka dimintakan persetujuan tertulis sedangkan bila pasien tidak setuju calon peserta penelitian berhak menolak ikut dalam penelitian.
- Anamnesis mengenai : umur, paritas, pekerjaan, pendidikan, siklus haid, penggunaan obat, rokok, alkohol, riwayat penyakit pasien dan keluarga (hipertensi, diabetes mellitus, penyakit liver, penyakit ginjal)
- Pemeriksaan fisik : tinggi badan, berat badan, tanda vital, jantung, paru, abdomen.
- Diambil sampel darah 5cc, kemudian disentrifuge kecepatan 3000 rpm. Serum diambil dan dilakukan pemeriksaan fraksi lemak darah dengan metode enzimatik.

4.10 Batasan operasional

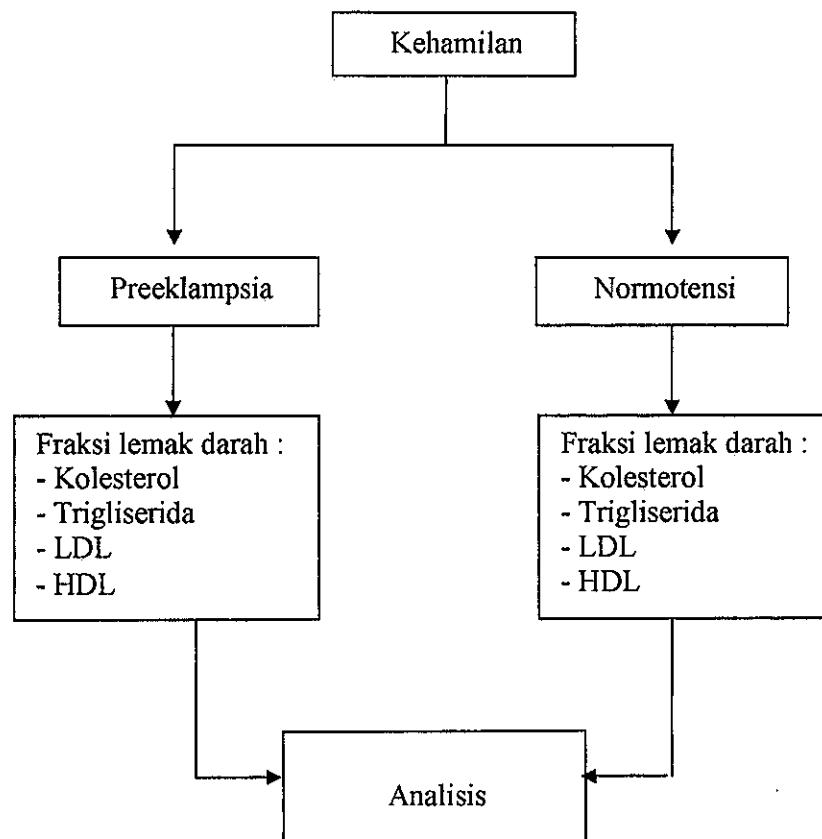
1. **Tekanan darah** adalah desakan darah yang didengar pertamakali, dianggap sebagai sistolik dan didengar hilang pertamakali, dianggap sebagai diastolik dengan menggunakan tensimeter dalam satuan mmHg.
2. **Umur ibu** adalah bilangan yang menyatakan berapa kali responden berulang tahun.
3. **Umur kehamilan** adalah umur kehamilan genap satu minggu (misal 36 minggu 6 hari masih tetap 36 minggu).

4. **Paritas** adalah bilangan yang menyatakan berapa kali seorang wanita pernah melahirkan janin lebih dari 20 minggu atau lebih 500 gram.
5. **Berat badan ibu** adalah berat badan terakhir yang ditimbang saat penelitian dalam satuan kilogram.
6. **Fraksi lemak darah** adalah kadar lipoprotein LDL, HDL, Kolesterol total dan trigliserida darah dalam satuan mg/dL, yang diambil dari darah vena subyek penelitian yang dianalisis dengan metode enzimatik.
7. **Hamil dengan preeklampsia** adalah kehamilan yang disertai adanya tanda-tanda preeklampsia (hipertensi, proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan).

4.11 Etika penelitian

- a. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian.
- b. Semua subyek penelitian dirahasiakan identitasnya.
- c. Penelitian tidak merugikan atau membahayakan jiwa pasien.
- d. Biaya yang berhubungan dengan penelitian ditanggung oleh peneliti.
- e. Jika terdapat komplikasi saat pengambilan darah ditanggung peneliti.
- f. Setiap saat subyek dan keluarganya dapat mengundurkan diri dari penelitian.

4.12 Alur penelitian



Keterangan :

Wanita hamil dibagi dalam dua kelompok yaitu preeklampsia dan normotensi, masing-masing kelompok diperiksa kadar fraksi lemak darahnya kemudian dilakukan analisis.

BAB 5.

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dimulai 1 januari sampai dengan 31 juli 2005 didapatkan pasien preeklampsia berat dan normotensi masing-masing 31 orang. Dilakukan pengelompokan berdasar demografi, klinis dan profil lemak darah. Kemudian dilakukan analisis dan ditampilkan dalam bentuk tabel, diagram batang dan diagram sebar.

4.1.1 Umur ibu

Subyek penelitian adalah 62 ibu hamil yang terdiri atas 31 ibu hamil normotensi dan 31 ibu hamil dengan preeklampsia berat. Rerata umur ibu adalah 29.7 ± 5.75 tahun dengan umur termuda adalah 18 tahun dan tertua adalah 41 tahun. Umur ibu penderita preeklampsia berat lebih tua dibanding ibu hamil normotensi akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0.06$); kedua kelompok sama.

4.1.2 Pendidikan dan pekerjaan ibu

Tingkat pendidikan ibu penderita preeklampsia berat terbanyak adalah SLTP (18.6%), sedangkan ibu hamil normotensi terbanyak adalah SLTA. Secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara tingkat pendidikan ibu preeklampsia berat dengan ibu hamil normotensi ($p=0.6$); kedua kelompok sama. Pekerjaan ibu terbanyak adalah ibu rumah tangga, pada ibu penderita preeklampsia berat adalah 43.3% sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 28.3%. Ibu hamil normotensi 21.7% bekerja sebagai pegawai swasta. Perbedaan

distribusi pekerjaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,55$); kedua kelompok sama.

Karakteristik ibu penderita preeklampsia berat dan hamil normotensi ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik ibu hamil dengan preeklampsia berat ($n=31$) dan ibu hamil normotensi ($n=31$)

Variabel	Diagnosis		p
	Preeklampsia Berat	Normotensi	
Umur (tahun), rerata (SB)	31.7 (6.03)	27.7 (4.73)	0.06*
Kategori umur ; n (%)			
• ≤ 18 tahun	3 (3,3%)	3 (3,3%)	0,5 [†]
• 19-35 tahun	24 (42,9%)	22 (39,3%)	
• > 35 tahun	4 (7,1%)	6 (10,7%)	
Tingkat Pendidikan, n (%)			
• SD	8 (13.6%)	9 (15.3%)	0.6 [†]
• SLTP	11(18.6%)	7 (11.9%)	
• SLTA	10 (15.3%)	13 (22.0%)	
• PT	2 (1.7%)	2 (1.7%)	
Pekerjaan ibu			
• Ibu rumah tangga	26 (43.3%)	17 (28.3%)	0.55 [†]
• PNS	3 (3.3%)	0 (0.0%)	
• Pegawai swasta	2 (3.3%)	14 (21.7%)	

*Uji Mann-Whitney

[†]Uji χ^2

4.1.3 Umur kehamilan

Rerata umur kehamilan ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah lebih tua dibanding ibu hamil normotensi yaitu 37.0 ± 2.14 minggu, sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 36.6 ± 2.54 minggu. Secara statistik perbedaan umur

kehamilan antara 2 kelompok tersebut tidak bermakna ($p=0.6$); kedua kelompok sama.

4.1.4 Gravida, paritas, abortus

Pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia berat persentase primipara adalah 16.7% sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 11.7%. Kategori terbanyak adalah gravida 2-4 yaitu 28.3 % pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia berat dan 38.3% pada ibu hamil normotensi. G5 atau lebih dijumpai pada kelompok wanita hamil dengan preeklampsia berat 5.0%. Secara statistik tidak dijumpai perbedaan yang bermakna pada distribusi kategori gravida ibu hamil ($p=0.1$); kedua kelompok sama. Kategori paritas pada ibu hamil dengan preeklampsia berat terbanyak adalah P=0 dan P=2-4 yaitu masing-masing 18.3%, sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 18 orang (30.0%). Paritas lebih atau sama dengan 5 dijumpai 2 kasus (1.7%) pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia berat. Secara statistik perbedaan distribusi kategori paritas antara kedua kelompok tersebut adalah bermakna ($p=0.03$); kedua kelompok berbeda. Sebagian besar ibu hamil tidak pernah mengalami abortus, pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 40.0% sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 46.7%. Riwayat abortus lebih banyak dijumpai pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia berat 10% dibanding ibu hamil normotensi 3.3%, akan tetapi perbedaannya tidak bermakna ($p=0.3$); kedua kelompok sama.

Tabel 3. Karakteristik kehamilan ibu hamil dengan preeklampsia berat (n=31) dan ibu hamil normotensi (n=31)

Variabel	Diagnosis		p
	Preeklampsia Berat	Normotensi	
Umur Kehamilan (minggu), rerata (SB)	37.0 (2.14)	36.6 (2.54)	0.6*
Gravida, n (%)			
• 1	10 (16.7%)	8 (11.7%)	
• 2-4	18 (28.3%)	23 (38.3%)	
• ≥ 5	3 (5.0%)	0 (0.0%)	0.1†
Paritas, n (%)			
• 0	11 (18.3%)	7 (11.7%)	
• 1	7 (11.7%)	19 (30.0%)	
• 2-4	11 (18.3%)	5 (8.3%)	
• ≥ 5	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0.03†
Abortus, n (%)			
• 0	25 (40.0%)	28 (46.7%)	
• 1	5 (8.3%)	3 (3.3%)	
• ≥ 2	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0.3†
Tekanan Darah, rerata (SD)			
• Sistolik, mmHg	175.3 (28.62)	115.7 (10.40)	< 0.001†
• Diastolik, mmHg	104.4 (27.89)	75.0 (8.20)	< 0.001†

*Uji Mann-Whitney

†Uji χ^2

4.1.5 Tekanan darah preeklampsia dan normotensi

Tekanan darah sistolik maupun diastolik ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil normotensi ($p < 0.001$); kedua kelompok berbeda. Rerata tekanan sistolik pada ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 175.3 ± 28.62 mmHg. Rerata tekanan diastolik

pada ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 104.4 ± 27.89 mmHg, sedangkan pada ibu hamil normotensi adalah 75.0 ± 8.20 mmHg.

4.1.6 Kadar fraksi lemak darah pada preeklampsia dan normotensi

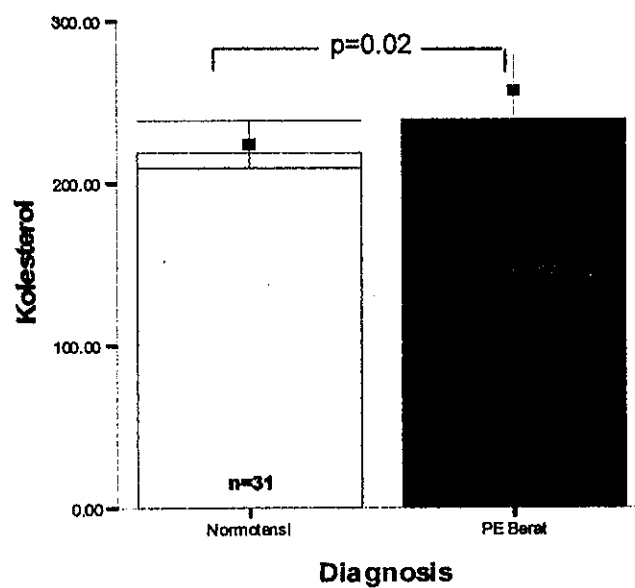
Kadar kolesterol darah ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 257 ± 59.17 mg/dL lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil normotensi yaitu 224.0 ± 40.83 mg/dL ($p=0.02$); kedua kelompok berbeda. Kadar trigliserida serum ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 284.1 ± 120.99 mg/dL lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi yaitu 261.2 ± 88.13 mg/dL, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0.8$); kedua kelompok sama. Kadar LDL darah ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah 168.6 ± 40.86 mg/dL lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi yaitu 151.9 ± 28.03 mg/dL, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0.07$); kedua kelompok sama. Kadar HDL darah ibu hamil normotensi adalah 52.4 ± 10.75 mg/dL lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu hamil dengan preeklampsia berat yaitu 41.3 ± 10.00 mg/dL ($p<0.001$); kedua kelompok berbeda.

Profil lemak darah ibu hamil ditampilkan pada tabel 4.

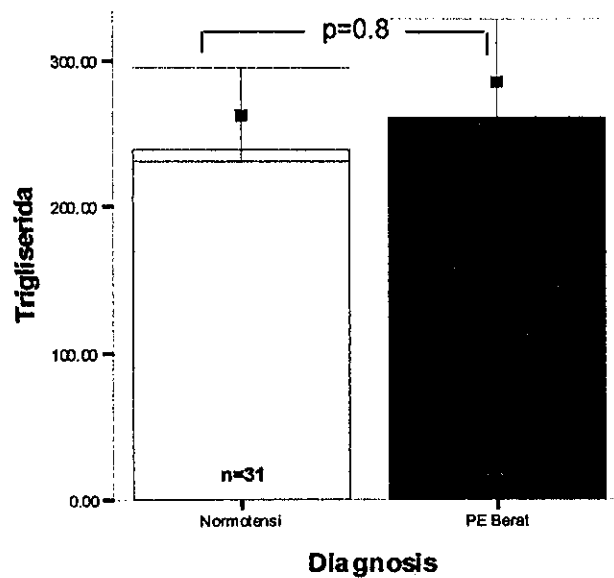
Tabel 4. Profil lemak darah ibu hamil dengan preeklampsia berat ($n=31$) dan ibu hamil normotensi ($n=31$)

Lemak darah	Diagnosis		p
	Preelampsia Berat Rerata (SB)	Normotensi Rerata (SB)	
Kolesterol (mg/dL)	257.5 (59.17)	224.0 (40.83)	0.02
Trigliserida (mg/dL)	284.1 (120.99)	261.2 (88.13)	0.8
LDL (mg/dL)	168.6 (40.86)	151.9 (28.03)	0.07
HDL (mg/dL)	41.3 (10.00)	52.4 (10.75)	< 0.001

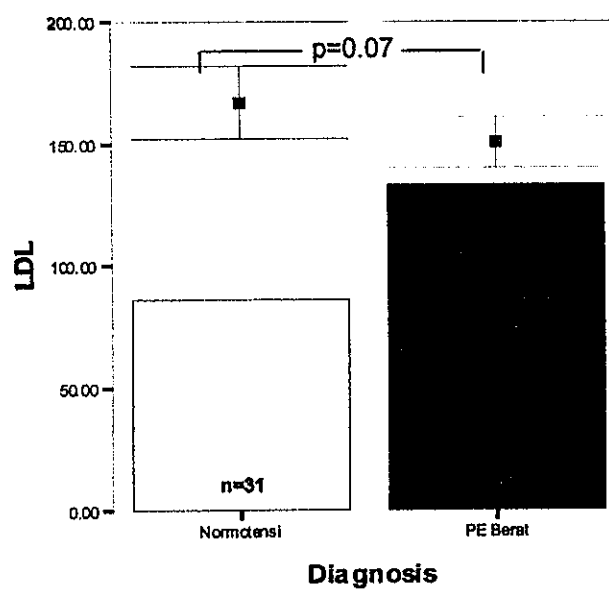
Perbandingan kadar kolesterol, trigliserida, LDL dan HDL darah antara ibu hamil dengan preeklampsia berat dan ibu hamil normotensi ditampilkan pada gambar 3,4,5 dan 6.



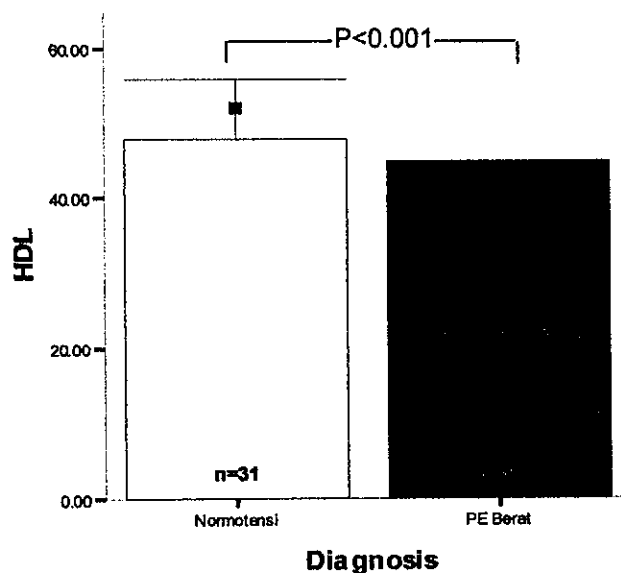
Gambar 3. Perbandingan kadar kolesterol darah ibu hamil normotensi () dan ibu hamil dengan PE berat(■)



Gambar 4. Perbandingan kadar trigliserida darah ibu hamil normotensi () dan ibu hamil dengan PE berat(■)



Gambar 5. Perbandingan kadar LDL darah ibu hamil normotensi () dan ibu hamil dengan PE berat(■)



Gambar 6. Pebandingan kadar HDL darah ibu hamil normotensi () dan ibu hamil dengan PE berat(■)

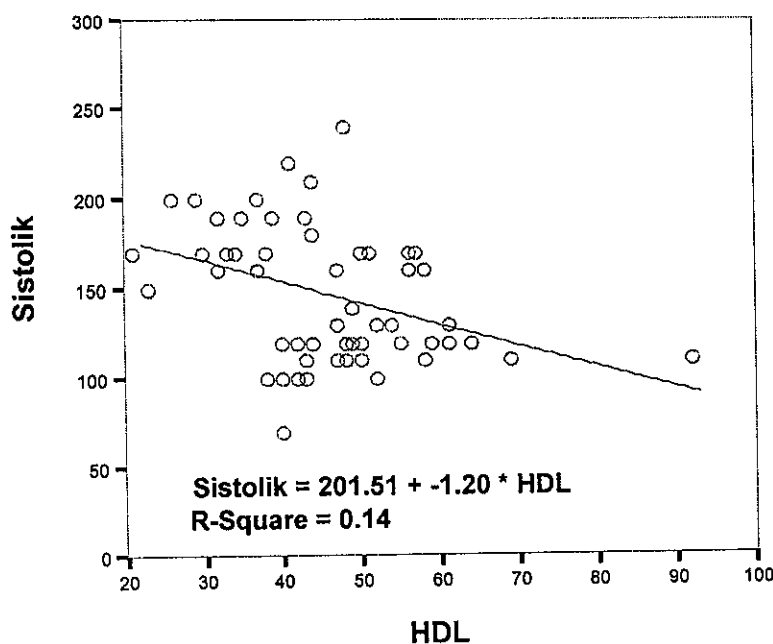
Hubungan antara kadar lemak darah dengan tekanan darah ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Koefisien korelasi antara kadar lemak darah dengan tekanan darah

Lemak darah	Sistolik	Diastolik
Kolesterol	- 0.1 (p=0.3)	- 0.1 (p=0.5)
Trigliserida	0.2 (p=0.07)	0.2 (p=0.07)
LDL	- 0.1 (p=0.3)	- 0.008 (p=0.9)
HDL	- 0.4 (p=0.003)	- 0.3 (p=0.009)

Pada tabel 5 tampak bahwa kadar HDL darah mempunyai korelasi yang bermakna dengan tekanan sistolik maupun diastolik, walaupun demikian besarnya koefisien korelasi menunjukkan korelasi negatif derajat rendah. Hal tersebut berarti apabila kadar HDL darah turun maka tekanan sistolik atau diastolik akan

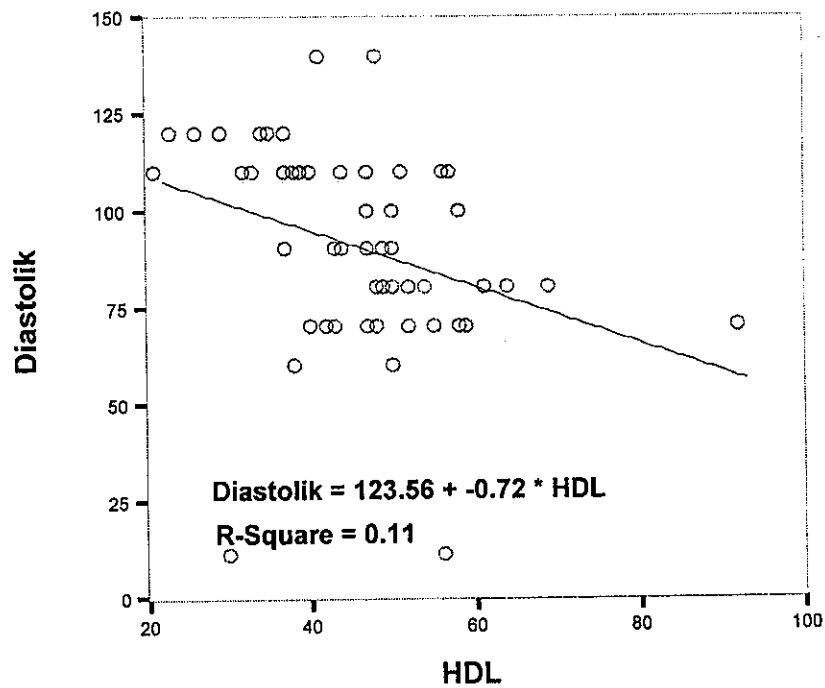
meningkat. Hubungan antara kadar HDL dengan tekanan sistolik juga ditampilkan pada gambar 7 dan 8.



Gambar 7. Diagram sebar hubungan antara kadar HDL darah dengan tekanan sistolik

Pada gambar 7 dan 8 menunjukkan arah hubungan yang sama dengan koefisien korelasi dimana apabila kadar HDL darah turun maka tekanan sistolik atau diastolik akan meningkat. Besar nilai R-square pada hubungan antara kadar HDL dengan tekanan sistolik adalah 0.14 sedangkan dengan tekanan diastolik adalah 0.11. Hal tersebut menunjukkan bahwa perubahan tekanan sistolik hanya 14 persen dapat diterangkan oleh perubahan kadar HDL darah, hal yang sama pada tekanan diastolik, bahwa perubahan tekanan diastolik hanya 11 persen diterangkan oleh perubahan kadar HDL darah. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa peningkatan tekanan darah pada penderita preeklampsia atau

eklampsia hanya sebagian kecil dipengaruhi oleh kadar lemak darah khususnya kadar HDL darah.



Gambar 8. Diagram sebar hubungan antara kadar HDL darah dengan tekanan diastolik

4.2. Pembahasan

Untuk terjadinya preeklampsia berat banyak faktor yang mempengaruhi. Preeklampsia berat terjadi pada ibu hamil yang usianya lebih tua dibandingkan dengan kehamilan normotensi, angka kejadiannya akan meningkat pada umur yang ekstrim, terlalu muda (18 tahun) atau terlalu tua (>35 tahun)^{1,6,12}. Pada penelitian ini usia > 35 tahun belum dapat disimpulkan sebagai faktor resiko. Hal ini kemungkinan disebabkan jumlah subyek penelitian tidak cukup besar untuk penelitian epidemiologis. Hasil penelitian *Population-based Study* di Newfoundland dengan jumlah kasus 5225 subyek penelitian melaporkan bahwa umur >35 tahun merupakan faktor resiko untuk terjadinya preeklampsia³⁸. Disamping itu pada usia ibu yang semakin tua akan terjadi kekakuan pembuluh darah secara bertahap. Kekakuan pembuluh darah ini terjadi karena penebalan dari lapisan intima. Kandungan lipid, terutama kolesterol dan fosfolipid juga secara progresif meningkat dengan bertambahnya usia. Bentuk pembuluh darah menjadi lebih besar, berkelok-kelok dan terjadi aneurisma^{40,41}.

Primipara merupakan faktor resiko terjadinya preeklampsia berat. Pada hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kejadian preeklampsia 3 kali lebih banyak pada primigravida dibanding pada kehamilan ke 2 atau lebih. Hasil penelitian terdahulu menyebutkan bahwa pada wanita nulipara dengan umur yang ekstrim, perokok, obesitas dan komplikasi karena hipertensi, penyakit ginjal, penyakit vaskuler dan kehamilan ganda, preeklampsia akan timbul lebih awal sebelum umur kehamilan 32 minggu³⁹.

Pada penelitian ini didapatkan kadar kolesterol darah pada preeklampsia sebesar $257,5 \pm 59,17$ mg/dL lebih tinggi dibanding kehamilan normotensi yaitu $224,0 \pm 40,83$ mg/dL ($p=0,02$). Demikian halnya dengan kadar trigliserida pada preeklampsia sebesar $284,1 \pm 120,99$ mg/dL cenderung lebih tinggi dibanding hamil normotensi $261,2 \pm 88,13$ mg/dL, ($p=0,8$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di Yogyakarta dan di Palembang, dimana pada kehamilan normotensi maupun preeklampsia terjadi kenaikan kadar kolesterol dan trigliserida serum, tetapi pada preeklampsia kenaikannya lebih tinggi^{13,14}. Penelitian lain di Kochi menemukan adanya peningkatan kadar kolesterol lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibanding normotensi, sedangkan kadar trigliserida cenderung lebih tinggi pada preeklampsia¹⁵.

Perubahan utama lemak dalam kehamilan adalah peningkatan trigliserida, yang disusul oleh peningkatan jenis lemak yang lain. Hal ini dapat dimengerti karena kenaikan salah satu jenis lemak akan memicu peningkatan kadar lemak yang lain, karena untuk kenaikan jenis lemak yang satu membutuhkan jenis lemak yang lain sesuai dengan strukturnya^{8,11}.

Pada wanita dengan preeklampsia terjadi peningkatan perubahan dari FFA (*Free fatty acid*) melebihi yang terjadi pada kehamilan normal. Juga tampak bahwa rasio FFA/albumin pada wanita dengan preeklampsia adalah dua kali kehamilan normal, hal ini akan menyebabkan akumulasi trigliserida pada sel endotelial yang berakibat terjadinya gangguan pelepasan prostasiklin³⁸.

Kadar LDL darah ibu hamil dengan preeklampsia berat adalah $168,6 \pm 40,86$ mg/dL, cenderung lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi yaitu $151,9$

$\pm 28,03$ mg/dL, ($p=0,07$). Penelitian di Yogyakarta dan Kochi juga mendapatkan hasil yang sama dimana kadar LDL lebih tinggi pada wanita hamil dengan preeklampsia^{13,15}.

Kadar LDL dalam plasma meningkat pada wanita hamil dengan preeklampsia lebih tinggi dibanding kehamilan tanpa komplikasi. LDL dioksidasi dalam tunika intima oleh oksigen radikal bebas. Perubahan oksidatif LDL meningkatkan *uptake* oleh makrofag melalui reseptor yang mengikat radikal bebas yang tidak teregulasi. Makrofag tersebut akan mengikat kolesterol dan diubah menjadi sel busa dalam lesi aterosklerotik. LDL teroksidasi akan meningkatkan adhesi sel neutrofil ke endotel dengan stimulasi reseptor adhesi neutrofil, sedangkan hasil oksidasi multipel dari LDL menginduksi pelepasan IL-1 β sel mononuclear. Jejas pada endotel menyebabkan disfungsi endotel. Adanya disfungsi endotel dan peningkatan aktivitas endotel akan menyebabkan pembuluh darah menjadi peka terhadap substansi vasokonstriktor^{15,38}.

Pada penelitian ini didapatkan kadar HDL serum darah ibu hamil normotensi adalah 52,4 (10,75) mg/dL. lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan preeklampsia yaitu 41,3 (10,00) mg/dL ($p<0,001$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di Yogyakarta dan Roma. Di Yogyakarta didapatkan kadar HDL yang lebih rendah dibanding kehamilan normotensi^{13,33}.

HDL berperan sebagai antioksidan terhadap kolesterol LDL. HDL merupakan pengangkut utama hidroperoksida (radikal bebas) dalam plasma, sehingga HDL mempunyai peranan penting untuk menghilangkan hidroperoksida dari organ perifer dan membawanya ke hepar dimana akan

dimusnahkan. Jadi penurunan kadar serum HDL menyebabkan gangguan pada klirens hidroperoksida dari sirkulasi⁴⁰.

Kadar HDL darah mempunyai korelasi yang bermakna dengan tekanan sistolik maupun diastolik, walaupun demikian besarnya koefisien korelasi menunjukkan korelasi negatif derajat rendah (tabel 5). Hal tersebut berarti apabila kadar HDL darah turun maka tekanan sistolik atau diastolik akan meningkat. Pada gambar 8 dan 9 menunjukkan arah hubungan yang sama dengan koefisien korelasi dimana apabila kadar HDL darah turun maka tekanan sistolik atau diastolik akan meningkat. Besar nilai R-square pada hubungan antara kadar HDL dengan tekanan sistolik adalah 0.14 sedangkan dengan tekanan diastolik adalah 0.11. Hal tersebut menunjukkan bahwa perubahan tekanan sistolik hanya 14 persen dapat diterangkan oleh perubahan kadar HDL darah, hal yang sama pada tekanan diastolik, bahwa perubahan tekanan diastolik hanya 11 persen diterangkan oleh perubahan kadar HDL darah. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa peningkatan tekanan darah pada penderita preeklampsia atau eklampsia hanya sebagian kecil dipengaruhi oleh kadar lemak darah khususnya kadar HDL darah.

Pada penelitian ini dalam menentukan kadar fraksi lemak darah tanpa memperhitungkan pola diet subyek penelitian. Untuk itu bila menginginkan hasil yang lebih baik diperlukan penelitian dengan memperhitungkan pola diet dan jumlah sampel yang lebih banyak.

BAB 6.

SIMPULAN

1. Kadar kolesterol darah ibu hamil dengan preeklampsia lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi.
2. Kadar trigliserida darah ibu hamil dengan preeklampsia cenderung lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi.
3. Kadar LDL darah ibu hamil dengan preeklampsia cenderung lebih tinggi dibanding ibu hamil normotensi.
4. Kadar HDL darah ibu hamil normotensi lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan preeklampsia.
5. Dijumpai korelasi negatif antara kadar HDL darah dengan tekanan sistolik dan diastolik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 21th ed. New York: McGraw-Hill ; 2001.p. 693-35.
2. Suparmanto S. Gerakan Sayang Ibu. Penatalaksanaan kegawatdaruratan obstetri dan neonatal dalam gerakan sayang ibu. Semarang, Perinasia Cabang Jawa Tengah, 1997.h. 1-6.
3. Junaedi A, Soejoenoes A. Kematian maternal di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1991-1995. Naskah lengkap POGI Cabang Semarang. PIT POGI Padang 1996.
4. Anggorowati D. Hadisaputro H. Kejadian preeklampsia/eklampsia di RSDK tahun 1997-1999. Kumpulan makalah/Kuliah utama. KOGI X POGI Cabang Semarang, Denpasar Bali 2000.
5. Wahdi, Suhartono A, Praptohardjo U. Kematian maternal di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 1996-1998. Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia. POGI. Jakarta. 2000.h. 65 - 70.
6. Cowles T, Saleh A, Cotton DB. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In : High Risk Pregnancy. W.B. Saunders Company LTD. London , 1996.p. 253 - 61.
7. Wibowo N. Peran Radikal Bebas Pada Preeklampsia. Disampaikan pada pertemuan Ilmiah tahunan XII Malang. 30 Juni - 2 Juli 2002.
8. Potter JM, Nestle PJ. The hyperlipidemia of Pregnancy in Normal and Complicated Pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1979; 133 : 165 - 170.
9. Clausen T, Djurovic S, Hendriksen T. Displidemia in early onset preeclampsia. Br J Obstet and Gynaecol, Oct 2001; 108 : 1081- 87.
10. Endersen MJ, Lorentzen B, Hendriksen T. Increased lipolytic activity and hight ratio free acids to albumin in sera women with preeclampsia leads to trigliserida accumulation in cultured endothelial cell. Am J 1992 ; 167 : 440-7.

11. Angsar MD. Perbandingan profil lemak antara kehamilan preeklampsia dan kehamilan normotensif. *Majalah Obstet Ginekologi Indonesia* 1996 ; 20 : 5-14
12. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In : Decherney AH, Nathan L. *Current obstetric & gynecologic. Diagnosis & treatment*. 9th ed. New York : The Mc Graw-Hill Companies, 2003, p. 338-53.
13. Kris A. Perbandingan kadar lipid serum pada kehamilan cukup bulan dengan preeklampsia berat-eklampsia dan kehamilan normotensi. KOGI XII Yogyakarta 2003.
14. Siregar E. Kadar serum lemak pada penderita PEB di RSUP Palembang. PIT X POGI Ujung Pandang 1997.
15. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia : susceptibility to oxidative modification. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 96: 55-9.
16. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. 2000 July. NIH Publication No. 00-3029.
17. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(9);598-613.
18. Matijevic R, Johnston T. In vivo assesement of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106;78-82.
19. Erry Gumilar, Aditiawarman. *Aspek Biomolekuler pada Preeklampsia*. *Biologi Molekuler Kedokteran* 2nd ed. Surabaya : Airlangga University Press; 1999: h.52-8.
20. Wiknjosastro GH. Radikal bebas dan proses inflamasi pada preeklampsia. PIT XIII POGI Malang 2002.

21. Peaceman, Alan M, Karen R. the immunoglobulin G fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol*; 1992; 159; p. 908-14.
22. Rappaport VJ et al. antivaskuler endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162; p. 138-46.
23. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceeding of the society for experimental biology and medicine*, 1999 : p. 222-35.
24. Waker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-65.
25. Lowe DT. Nitric Oxide dysfunction in pathophysiology of preeclampsia. *NITRIC OXIDE: Biol Chem* 2000; 4(4): 441-58.
26. Angsar MD. Pathogenesis preeclampsia. *PIT XIII POGI Malang* 2002.
27. Chalid MT, Patellongi J. Efek pemberian suplemen alfa tokoferol terhadap aktivitas radikal bebas pada penderita preeklampsia. *Makalah Pertemuan Ilmiah Berkala XI Fakultas Kedokteran UNHAS*; 1998.
28. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. *Biokimia Harper*. 24th ed. Jakarta : EGC; 1999.p.277-89.
29. Silver RM, Schwintzer B, McGregor JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small for gestational age fetus, and premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;169;1101-5.
30. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnant. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:975-80.
31. Kusmiyati DK. Lipid, digesti, absorpsi dan metabolisme. *Bag. Biokimia FK. Univ. Diponegoro. Semarang*; 2004.
32. Sibernagl and Lang. *Pathophysiology*. 5th ed. New York: Thieme; 2000.p.236-49.
33. Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Belizan JM, Bergel E, Martinez A.. Nutrient Involvement in Preeclampsia. *Am J of Clinical Nutrition* 2003; 133 : 1684S-92S.

34. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts. *Am J Obstet Gynecol [serial online]* 1998 ; 179 : [31 screens]. Available from : [http://www. Harcourthealth.com](http://www.Harcourthealth.com). Accessed February 18, 2001.
35. Kane JP, Malloy MJ. Metabolism Lipoprotein Disorder. Basic and Clinical Endocrinology. 4th Ed 2000. p.848-58.
36. Martin MC, Taylor RN, Kitzmiller JL. The Endocrinology of Pregnancy. Basic and Clinical Endocrinology. 4th Ed 2000. p.682-89.
37. Fuster V. Et al. The hearth. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.1131-53.
38. Sattar N, Graw A, Packard CJ,. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* July 1996 ; 103 : 614-20.
39. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, Marsden PA. Fmiliar risk of preeclampsia in Newfoundland: A population-based study. *Am J Soc Nephrol* 2002; 13:1901 – 6.
40. Biermann EL. Aterosklerosis dan bentuk Arterosklerosis lainnya. Dalam : Isselbacher KJ, Braundwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Terjemahan: Asdie HA editor. Harrison Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam, edisi 13, Jakarta, EGC; 2000: 1244 – 56.
41. Libby P Vascular biology of atherosclerosis : Overview and state of the art *Am J Cardiol* 2003 ; 91 (Suppl) : 3A-6A.